



**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Cirugía**

Efecto neuroprotector de la Indometacina en el Síndrome del  
Restablecimiento de la Presión de Perfusión Cerebral Normal

**Tesis Doctoral**

**Juan Manuel Revuelta Barbero**

**2019**

A mi madre y hermanas



## **Agradecimientos**

Al Prof. Jesús Vaquero Crespo, por su supervisión y confianza para llevar a cabo esta tesis.

A la Dra. Raquel Gutiérrez González, por su paciencia y su capacidad para transmitir entusiasmo, pero sobre todo por ser uno de los modelos profesionales y académicos de Neurocirugía que más me ha inspirado.

Al Dr. José Fortes, miembro del Servicio de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz, por su asistencia y colaboración en materia de análisis histológico

A la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana, por su colaboración y asistencia en el desarrollo del estudio estadístico.

# Índice

|  |          |
|--|----------|
| <b>Introducción</b>  | <b>1</b> |
| 1. Consideraciones generales sobre malformaciones vasculares .....   | 2        |
| 1.1 Definición de malformación vascular. Subtipos. ....  | 2        |
| 2. Malformación arteriovenosa cerebral.....  | 8        |
| 2.1 Definición de malformación arteriovenosa cerebral .....  | 8        |
| 2.2 Etiopatogenia de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....  | 8        |
| 2.3 Epidemiología de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....  | 9        |
| 2.4 Presentación clínica de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....   | 10       |
| 2.5 Hemorragia cerebral asociada a malformación arteriovenosa cerebral .....   | 13       |
| 2.5.1 Morbimortalidad secundaria a hemorragia intracraneal asociada a malformación<br>arteriovenosa cerebral.....                                  | 13       |
| 2.5.2 Historia natural de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....   | 13       |
| 2.5.3 Factores de riesgo asociados a hemorragia cerebral secundaria a malformación<br>arteriovenosa cerebral.....                                  | 14       |
| 2.6 Diagnóstico de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....  | 19       |
| 2.7 Clasificación de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....  | 20       |
| 2.8 Tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....  | 23       |
| 2.8.1 Alternativas terapéuticas de las malformaciones arteriovenosas cerebrales .....  | 23       |
| 2.8.1.1 Tratamiento Radioterápico .....  | 24       |
| 2.8.1.2 Procedimientos endovasculares .....  | 25       |
| 2.8.1.3 Tratamiento microquirúrgico .....  | 26       |
| 2.9 Complicaciones secundarias al tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales  | 27       |
| 3. Fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal .....  | 29       |
| 3.1. Consideraciones generales y origen del término.....   | 29       |
| 3.2 Fisiopatogenia del fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal  | 29       |
| 3.3 Medidas preventivas y terapéuticas .....   | 30       |
| 3.4 Modelos experimentales empleados con el fin de reproducir el fenómeno del restablecimiento<br>de la presión de perfusión cerebral normal ..... | 31       |

|  |           |
|--|-----------|
| 4. Hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso .....                                 | 33        |
| 4.1 Definición de recién nacido pretérmino. Factores de riesgo. Epidemiología .....                                    | 33        |
| 4.2 Hemorragia intraventricular asociada a los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso .....                        | 33        |
| 4.3 Clasificación de la hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino .....                             | 35        |
| 4.4 Fisiopatogenia implicada en la hemorragia intraventricular de los recién nacidos pretérmino                        | 37        |
| 4.5 Medidas preventivas de la hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino .....                       | 40        |
| 4.6 Empleo de la indometacina en la prevención de hemorragia intraventricular en los recién<br>nacido pretérmino ..... | 42        |
| 4.6.1 Consideraciones generales .....  | 42        |
| 4.6.2 Mecanismo de acción de la indometacina .....   | 42        |
| 4.6.3 Efectos clínicos de la indometacina .....  | 43        |
| 4.6.4 Farmacocinética y farmacodinámica de la indometacina .....   | 43        |
| 4.6.5 Efectos Adversos asociados a la indometacina .....   | 44        |
| <b>Objetivos y Justificación del Trabajo</b>   | <b>45</b> |
| 1. Hipótesis conceptual .....  | 46        |
| 1.2 Hipótesis Operativa - Justificación del Trabajo .....  | 46        |
| 1.3 Objetivos específicos .....  | 46        |
| <b>Material y Métodos</b>  | <b>48</b> |
| 1. Primer objetivo .....   | 49        |
| 1.1 Marco y sujetos de estudio .....   | 49        |
| 1.2 Modelo experimental animal .....   | 49        |
| 1.2.1 Grupo estudio .....  | 49        |
| 1.2.2 Grupo control .....  | 53        |
| 1.3 Variables de estudio .....   | 55        |
| 1.3.1 Variables constitucionales-hemodinámicas .....   | 55        |
| 1.3.2 Evaluación de la integridad de la barrera hematoencefálica .....   | 56        |
| 1.3.3 Evaluación histológica .....   | 56        |
| 2. Segundo Objetivo .....  | 58        |
| 2.1 Marco y sujetos de estudio .....   | 58        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.2 Modelo experimental animal .....                                   | 58        |
| 2.2.1 Grupo estudio.....   | 59        |
| 2.2.1 Grupo control .....  | 60        |
| 2.3 Variables de estudio.....  | 60        |
| 2.3.1 Variables constitucionales-hemodinámicas.....                    | 60        |
| 2.3.2 Evaluación de la integridad de la barrera hematoencefálica ..... | 61        |
| 2.3.3 Evaluación histológica parénquima cerebral .....                 | 61        |
| 3. Análisis estadístico .....  | 63        |
| 3.1 Recogida y almacenamiento de los datos cuantitativos .....         | 63        |
| 3.2 Estudio estadístico descriptivo .....                              | 64        |
| 3.3 Estudio estadístico analítico .....                                | 64        |
| <b>Resultados</b>  | <b>65</b> |
| 1. Primer objetivo .....   | 66        |
| 1.1 Análisis de las variables constitucionales .....                   | 67        |
| 1.1.1 Peso .....   | 67        |
| 1.1.1.1 Estudio estadístico descriptivo .....                          | 67        |
| 1.1.1.2 Estudio estadístico analítico .....                            | 68        |
| 1.1.2 Temperatura .....  | 70        |
| 1.1.2.1 Estudio estadístico descriptivo .....                          | 70        |
| 1.1.2.2 Estudio estadístico analítico .....                            | 71        |
| 1.2 Análisis de las variables hemodinámicas .....                      | 73        |
| 1.2.1 Frecuencia cardíaca.....   | 73        |
| 1.2.1.1 Estudio estadístico descriptivo .....                          | 73        |
| 1.2.1.2 Estudio estadístico analítico .....                            | 74        |
| 1.2.2 Presión arterial media .....                                     | 76        |
| 1.2.2.1 Estudio estadístico descriptivo .....                          | 76        |
| 1.2.2.2 Estudio estadístico analítico .....                            | 77        |
| 1.2.3 Presión intracraneal.....  | 79        |
| 1.2.3.1 Estudio estadístico descriptivo .....                          | 79        |

|  |            |
|--|------------|
| 1.2.3.2 Estudio estadístico analítico .....                        | 80         |
| 1.2.4 Presión de perfusión cerebral.....                           | 82         |
| 1.2.4.1 Estudio estadístico descriptivo .....                      | 82         |
| 1.2.4.2 Estudio estadístico analítico .....                        | 83         |
| 1.3 Análisis de la integridad de la barrera hematoencefálica ..... | 85         |
| 1.4 Análisis histológico .....                                     | 86         |
| 2. Segundo objetivo.....   | 87         |
| 2.1 Análisis de las variables constitucionales .....               | 88         |
| 2.1.1 Peso .....   | 88         |
| 2.1.1.1 Estudio estadístico descriptivo .....                      | 88         |
| 2.1.2 Temperatura .....  | 90         |
| 2.1.2.1 Estudio estadístico descriptivo .....                      | 90         |
| 2.2 Análisis de las variables hemodinámicas .....                  | 93         |
| 2.2.1 Frecuencia cardíaca .....                                    | 93         |
| 2.2.1.1 Estudio estadístico descriptivo .....                      | 93         |
| 2.2.1.2 Estudio estadístico analítico .....                        | 95         |
| 2.2.2 Presión arterial media .....                                 | 97         |
| 2.2.2.1 Estudio estadístico descriptivo .....                      | 97         |
| 2.2.2.2 Estudio estadístico analítico .....                        | 99         |
| 2.2.3 Presión intracraneal.....                                    | 102        |
| 2.2.3.1 Estudio estadístico descriptivo .....                      | 102        |
| 2.2.3.2 Estudio estadístico analítico .....                        | 104        |
| 2.2.4 Presión de perfusión cerebral.....                           | 107        |
| 2.2.4.1 Estudio estadístico descriptivo .....                      | 107        |
| 2.2.4.2 Estudio estadístico analítico .....                        | 109        |
| 2.3 Análisis de la integridad de la barrera hematoencefálica ..... | 112        |
| 2.4 Análisis histológico .....                                     | 113        |
| <b>Discusión</b> .....   | <b>116</b> |
| 1. Consideraciones generales .....                                 | 117        |

|   |            |
|---|------------|
| 2. Situación hemodinámica basal en malformaciones arteriovenosas cerebrales y el tejido cerebral<br>circundante .....                             | 118        |
| 3. Consideraciones hemodinámicas relacionadas al fenómeno del restablecimiento de la presión de<br>perfusión cerebral normal .....                | 120        |
| 4. Alteraciones histológicas en áreas circundantes a malformaciones arteriovenosas cerebrales.....  | 121        |
| 5. Análisis de los modelos animales empleados en el estudio del fenómeno del restablecimiento de la<br>presión de perfusión cerebral normal ..... | 122        |
| 6. Modelo animal experimental de hipoperfusión crónica - reperfusión presentado .....   | 130        |
| 7. Aplicación de la indometacina en la prevención del fenómeno del restablecimiento de la presión de<br>perfusión cerebral normal .....           | 134        |
| 8. Limitaciones .....   | 136        |
| <b>Conclusiones</b>   | <b>137</b> |
| <b>Bibliografía</b>   | <b>139</b> |

## Abreviaturas

<. “menor que”

>. “mayor que”

ACC. Arteria carótida común

ACE. Arteria carótida externa

ACI. Arteria carótida interna

ACM. Arteria cerebral media

AINEs. Antiinflamatorios no esteroideos

BHE. Barrera hematoencefálica

COX. Enzima ciclooxigenasa

FAV. Fístula arteriovenosa

FC. Frecuencia cardíaca

Fig. Figura

FRPPCN. Fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal

FSC. Flujo sanguíneo cerebral

g. Gramos

H/E. Hematoxilina/Eosina

HIV. Hemorragia intraventricular

hs. Horas

HTA. Hipertensión arterial

HTIC. Hipertensión intracraneal.

IM. Intramuscular

kg. Kilogramo

LCR. Líquido cefalorraquídeo

lpm. Latidos cardíacos por minuto

MAV. Malformación arteriovenosa

MAVc. Malformación arteriovenosa cerebral

MCC. Malformación cavernomatosa cerebral

MV. Malformación vascular

mg. Miligramo

mL. Mililitro

NaFl. Fluoresceína sódica

OMS. Organización mundial de la Salud

PA. Presión arterial

PAM. Presión arterial media

PGD. Prostaglandina

PGFA. Proteína gliofibrilar ácida

PIC. Presión intracraneal

PPC. Presión de perfusión cerebral

RC. Radiocirugía

RM. Resonancia magnética

RNPT. Recién nacido pretérmino

SF. Solución fisiológica

SM. Spetzler-Martin

SNC. Sistema nervioso central

TC. Tomografía computarizada

TCE. Traumatismo craneoencefálico



THH. Telangiectasia hemorrágica hereditaria

US. Ultrasonido

VEGF. Factor de crecimiento endotelial vascular

VYE. Vena yugular externa

VYI. Vena yugular interna

## Resumen Tesis Doctoral

**Título tesis doctoral:** Efecto neuroprotector de la Indometacina en el Síndrome del Restablecimiento de la Presión de Perfusión Cerebral Normal

**Doctorando:** Juan Manuel Revuelta Barbero

**Director:** Jesús Vaquero Crespo

**Codirectora:** Raquel Gutiérrez González

El desarrollo de edema y/o hemorragia multifocal en el parénquima circundante a una malformación arteriovenosa cerebral (MAVc) es una de las complicaciones más temidas y potencialmente más graves que puede suceder tras su obliteración, debido a una aparente redistribución del flujo cerebral desde la MAV hacia el parénquima cerebral adyacente, conocido como fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal (FRPPCN). Diferentes estudios experimentales en animales se han llevado a cabo buscando reproducir los hallazgos hemodinámicos, bioquímicos e histológicos relacionados con el FRPPCN.

El presente estudio fue dividido en dos etapas consecutivas. Primero se estudió la capacidad de reproducir los mecanismos fisiopatogénicos primarios implicados en el FRPPCN en un modelo animal experimental de hipoperfusión - reperfusión basado en una fistula arteriovenosa (FAV) extracraneal. A continuación, dada la aplicación clínica de la indometacina en la prevención de grados severos de hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, y la relación fisiopatogénica que ésta presenta con el FRPPCN, se persiguió conocer la capacidad de la indometacina en el control de mecanismos fisiopatogénicos primarios implicados en el FRPPCN.

Los resultados obtenidos durante este estudio demostraron que el modelo animal presentado es un prototipo útil para reproducir los mecanismos fisiopatogénicos primarios implicados en el FRPPCN. La utilización de indometacina, previo al cierre de la FAV, se relacionó con una prevención parcial de los mecanismos primarios del FRPPCN, principalmente por su efecto sobre las variables hemodinámicas y en menor medida, sobre la afectación en la integridad de la BHE y la extensión de degeneración neuronal.

# Introducción

## 1. Consideraciones generales sobre malformaciones vasculares

### 1.1 Definición de malformación vascular. Subtipos.

Se entiende por malformación vascular (MV), al grupo de lesiones vasculares de origen no neoplásico, que afecta al sistema nervioso central (SNC). Se han presentado diferentes clasificaciones con el fin de caracterizarlas en categorías,<sup>1,2</sup> siendo la presentada por McCormick en la década de 1960, una de las mas ampliamente empleada en la actualidad.<sup>3</sup> Este sistema reconoce el término MV de manera genérica, subdividiendo las lesiones en 4 subtipos, de acuerdo a los hallazgos anatomopatológicos:

#### 1. Telangiectasia capilar

Estas lesiones vasculares, también conocidas como *angiomas capilares*, se encuentran en relación al 4-12% de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVcs),<sup>4,5</sup> frecuentemente formando parte de un síndrome congénito autosómico dominante denominado Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH).<sup>5,6</sup> La presentación patognomónica de este síndrome se acompaña de lesiones vasculares en piel, mucosas cutáneas y múltiples órganos, incluidos cerebro y médula espinal.<sup>5,7</sup> Para establecer el diagnóstico del síndrome de THH, se requiere verificar que se cumplen los criterios diagnósticos de Curacao.<sup>7</sup> Las MAVs cerebrales, como parte del síndrome de THH, no presentan una clara distribución género-edad.<sup>5</sup> Mayoritariamente presentan una distribución supratentorial, un tamaño inferior a 3 cm y, hasta en la mitad de los casos, corresponden a lesiones múltiples (Fig. 1). Por otra parte, menos del 20% presentan durante su historia natural un proceso hemorrágico secundario.<sup>5,7</sup>

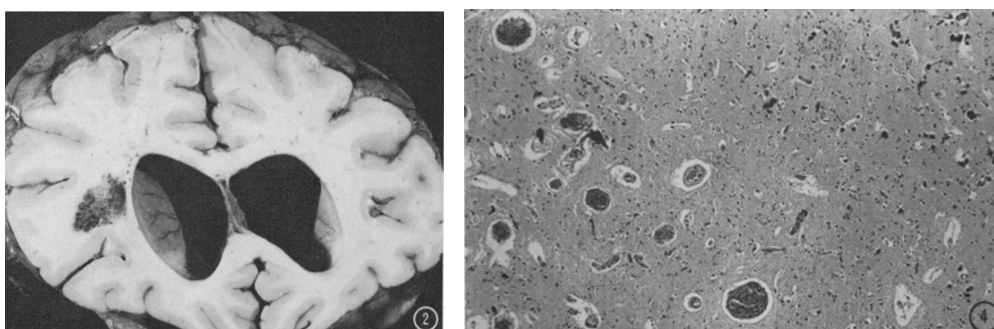


Fig. 1 **Izquierda.** Telangiectasia localizada en lóbulo frontal izquierdo. **Derecha.** En esta imagen puede observarse parénquima gliótico, vasculatura cerebral normal y telangiectasia. (McCormick WF<sup>3</sup> reproducido con permiso de Journal of Neurosurgery)

## 2. Malformación cavernomatosa cerebral

Las malformaciones cavernomatosas cerebrales (MCC), también conocidas como *cavernomas* o *hemangiomas capilares*, son anomalías vasculares que representan aproximadamente el 5-13% de las MV cerebrales diagnosticadas;<sup>8-10</sup> sin embargo, la prevalencia en la población, basada en estudios de autopsia e imágenes, se encuentra entorno al 0.37-0.5%.<sup>8-11</sup> En general suelen presentarse como lesiones únicas-espóradas; menos frecuentemente, múltiples formado parte de síndromes familiares.<sup>12</sup>

Macroscópicamente, las MCC han sido descritas como lesiones que recuerdan a una *mora*;<sup>13</sup> microscópicamente, estas lesiones se encuentran conformadas por capilares sinusoides cubiertos de un epitelio endotelial simple asociado a una delgada adventicia, aislada del parénquima cerebral periférico y sin aportes vasculares o venas de drenaje.<sup>10,11</sup> Por esta razón, suelen emplearse los términos de lesiones *angiográficamente ocultas* o *criptogénicas*, para referirse a estas entidades vasculares, por su característica de no evidenciarse con la realización de angiografías cerebrales.<sup>11,14</sup>

En cuanto a su localización, en un 78% presenta una distribución supratentorial con predilección por los lóbulos frontales y temporales, siendo su manifestación principal las crisis comiciales.<sup>11,13</sup> Menos frecuentemente, suelen situarse a nivel infratentorial, donde la presentación clínica mas frecuente suele ser derivada de sintomatología neurológica focal.<sup>11,13</sup> En la actualidad, el *gold standard* en el diagnóstico de las MCC, por su alta sensibilidad y especificad, lo constituye la resonancia magnética (RM) cerebral (Fig. 2).<sup>10-12</sup> La secuencia que ha demostrado ser particularmente útil es el T2 Gradient Echo, donde puede observarse la característica señal de intensidad mixta.<sup>9,12</sup>

El riesgo anual de sangrado es variable del 0.7-1.1%,<sup>11-13</sup> en donde el tamaño lesional no ha demostrado desempeñar un rol determinante en la probabilidad de hemorragia.<sup>13</sup> Contrariamente, el género femenino y la gestación, han sido relacionados con una mayor probabilidad de un proceso hemorrágico secundario.<sup>13</sup>

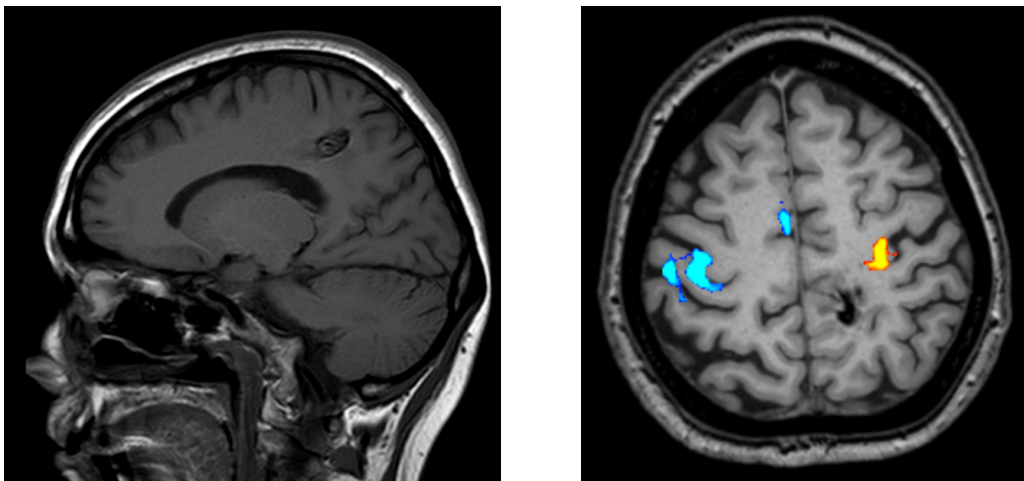


Fig. 2 **Izquierda.** RM cerebral secuencia T1 evidenciando una lesión sugestiva de cavernoma paracentral **Derecha.** RM funcional, en donde puede observarse la localización del área motora primaria 1,5 cm ventral con respecto a lesión.

### 3. Anomalía del desarrollo venoso

También conocida como *angioma cerebral venoso*, se define como una confluencia venosa radial en un único canal venoso central, el cual puede drenar en el sistema venoso cerebral superficial, profundo o en ambos.<sup>4,15,16</sup> Esta particularidad es responsable de su característica morfología en los estudios de imágenes, denominado como signo de *caput medusae*.<sup>15,17</sup> Estas malformaciones vasculares representan el subtipo mas frecuente en la población general, con una prevalencia aproximada del 3%.<sup>15,16</sup> En general, se presentan como una lesión única esporádica aislada, aunque hasta en un 13.3% puede manifestarse a través de lesiones múltiples o asociada a otras lesiones vasculares cerebrales.<sup>17,18</sup>

La localización predominante de esta anomalía vascular es supratentorial, con cierta predisposición por los lóbulos frontal y parietal en 36-64%; menos frecuentemente su situación es infratentorial, donde en un 14-27% afecta a los hemisferios cerebelosos.<sup>15-17</sup>

El diagnóstico en la actualidad suele realizarse principalmente a través de tomografía computarizada (TC) y/o RM, siendo poco frecuente la necesidad de precisar una angiografía cerebral para evaluar estas lesiones.<sup>15,17</sup> Al estudiarse su historia natural, se observó que estas lesiones vasculares presentan un

comportamiento principalmente benigno,<sup>15,18</sup> con un riesgo anual de hemorragia variable del 0.15-0.68%.<sup>16,19</sup>

Considerando la baja probabilidad de un proceso hemorrágico de estas lesiones vasculares, y conociendo que la resección de las mismas se ha asociado a infartos venosos en el territorio cerebral drenado por dicha malformación,<sup>16</sup> el tratamiento conservador suele ser el mas frecuentemente escogido.<sup>16-18,20</sup>

#### 4. Malformación arteriovenosa cerebral

Este subtipo representa el objeto de estudio principal de esta tesis doctoral, por lo que será abordada detalladamente posteriormente en el punto 2 de esta introducción.

Complementando las variantes vasculares presentadas en la clasificación de McCormick, se han propuesto dos subtipos adicionales:<sup>21</sup>

##### 1. Fístula arteriovenosa

Este subgrupo de malformaciones vasculares representa aproximadamente el 10-12% de las localizadas a nivel intracraneal;<sup>19,22,23</sup> esta cifra podría ser superior, ya que su diagnóstico suele ser incidental.<sup>23-25</sup>

Las fistulas arteriovenosas (FAVs) representan una comunicación directa, simple o múltiple, entre arterias meníngeas y venas subaracnoideas o senos venosos duros, confinadas entre ambas hojas durales y con la particularidad de no presentar un nido vascular intermediario (Fig. 3).<sup>19,23</sup> Su etiopatogenia no esta del todo esclarecida, aunque suelen definirse como lesiones vasculares de origen adquirido.<sup>21</sup> Numerosos factores potencialmente implicados en su desarrollo se han descrito, como son los estados protrombóticos, antecedentes reciente de cirugía craneal, traumatismo craneoencefálico, o infecciones, como otitis o sinusitis.<sup>23,24</sup> Pueden localizarse en cualquier región de la duramadre intracraneal, siendo su localización mas frecuente en relación al seno cavernoso y la lámina cribosa.<sup>25</sup>

Diferentes estudios de imagen no invasivos han sido analizados para definir su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de estas lesiones,<sup>19</sup> sin haber conseguido remplazar a la angiografía cerebral como *gold standard* en el diagnóstico y evaluación de estas lesiones.<sup>19,21,23,25,26</sup>

Se han propuesto diferentes clasificaciones con el objetivo de organizar estas lesiones, siendo las más empleadas en la actualidad las clasificaciones de Borden,<sup>21</sup> y de Cognard.<sup>26</sup> Se ha observado que, mientras mayor sea el grado en ambas, mayor probabilidad existe de presentar un desenlace no favorable por parte de la FAV durante su historia natural.<sup>21,25,26</sup>

La manifestación clínica y la historia natural que presentan estas lesiones vasculares suele estar condicionada fundamentalmente por el patrón de drenaje venoso presentado y la localización de la FAV.<sup>21,23,25</sup> El riesgo anual de presentar un evento hemorrágico y la mortalidad en relación a este, es de 1.6% y 2.3% respectivamente.<sup>4,21,25</sup> La incidencia se incrementa entorno al 7.4-8.1%, cuando las lesiones son previamente sintomáticas.<sup>24-27</sup>

## 2. Angiomas Mixtos (o MAV *no clasificables*):

Esta entidad comprende aquellas malformaciones vasculares que no cumplen estrictamente los criterios de los subtipos valorados previamente, pudiendo contar con características de más de una variante. Previo a la era de la RM, este subgrupo presentaba una alta asociación con las denominadas MAVs intracraneales angiográficamente *ocultas*. Este fragmento representa aproximadamente 11-19% del total de MV.<sup>4,10,28</sup>



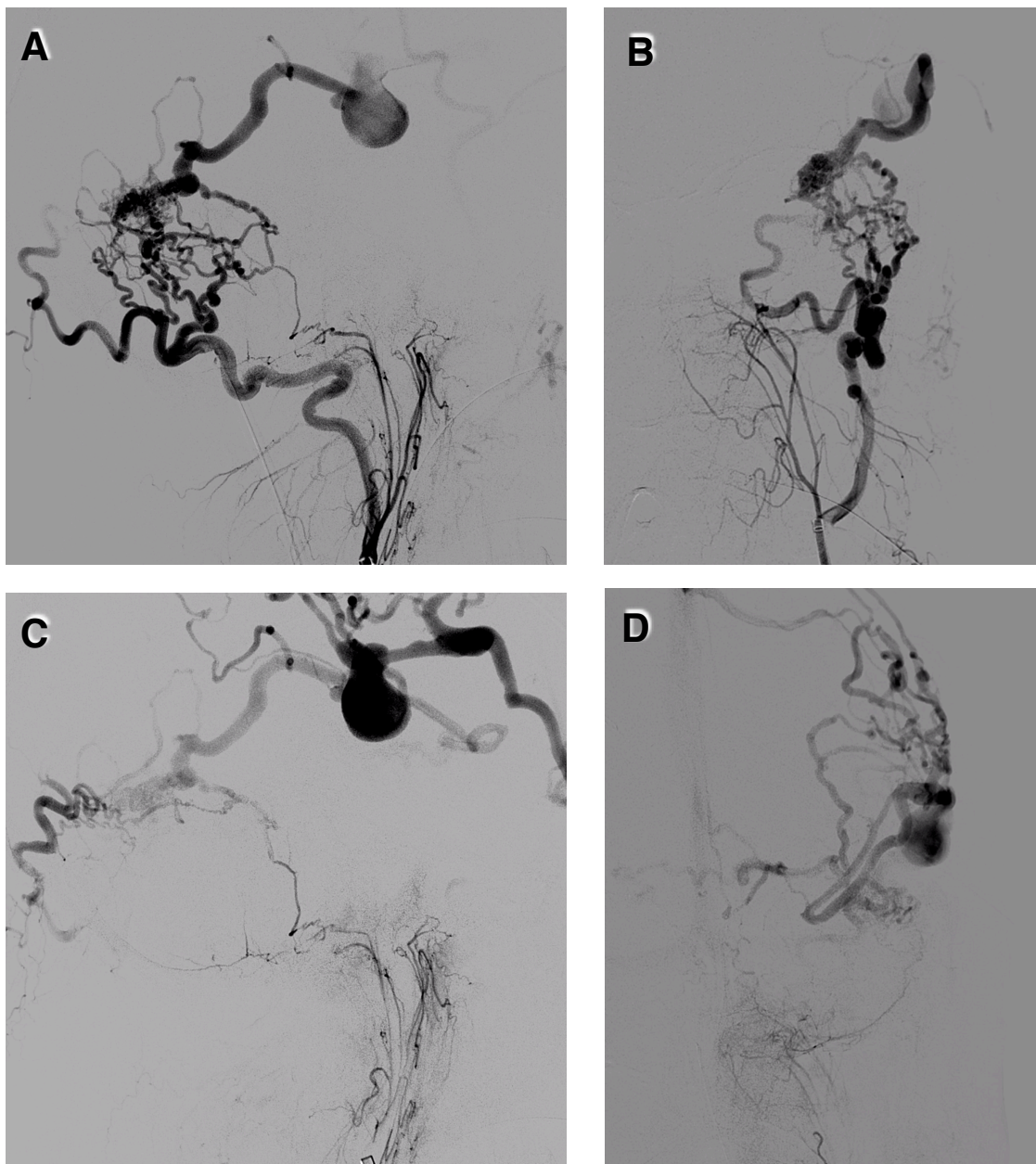


Fig. 3. FAV dural Cognard tipo IV, dependiente fundamentalmente de la arteria occipital izquierda. Angiografía donde puede observarse la fase precoz y tardía en las proyecciones laterales (A-C), y anteroposteriores (B-D). Imagen obtenida gracias a la gentileza de la sección de Neurovascular del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

## **2. Malformación arteriovenosa cerebral**

### **2.1 Definición de malformación arteriovenosa cerebral**

Las MAVcs propiamente dichas se encuentran representadas por una colección anormal de vasos sanguíneos, de origen no neoplásico y en ausencia de tejido cerebral funcionante normal, denominado nido. Al mismo se le asocia un aporte arterial y un drenaje venoso, los cuales pueden ser únicos o múltiples.<sup>3,10,19,29</sup> Es importante destacar que el flujo desde el territorio arterial hacia el venoso se da sin el paso previo por capilares vasculares normales.<sup>3,29</sup> En adelante en esta tesis doctoral cuando se haga referencia a la denominación de MAV, se estará haciendo hincapié en este subtipo particular.

Las MAVcs o parenquimatosas, han sido subclasificadas buscando una mayor precisión a la hora de definir su localización, reconociéndose 4 categorías:<sup>4,30,31</sup>

- a. Pial
- b. Subcortical
- c. Paraventricular
- d. Combinada.

### **2.2 Etiopatogenia de las malformaciones arteriovenosas cerebrales**

La etiopatogenia de las MAVc continúa siendo objeto de estudio dada la falta de una explicación definitiva.<sup>29,32,33</sup> Se ha propuesto un origen congénito-esporádico de las mismas,<sup>29,34,35</sup> basándose en la persistencia de un cortocircuito arteriovenoso primitivo embrionario, en forma de *secuestro embriológico vascular*, el cual anómalamente no es remplazado por una red de capilares normales.<sup>29,33,34</sup> Este fenómeno sería responsable del posterior desarrollo de una comunicación anómala entre el sistema arterial y el venoso, dando origen al nido de la MAVc.<sup>3,29,34,35</sup> A continuación, se observan en su evolución dos alternativas en cuanto a su potencial tendencia. Por un lado, un aumento en el tamaño de las MAVcs, consecuencia de una dilatación progresiva;<sup>29,33,35</sup> por el otro, una progresión en el tipo de flujo, siendo consideradas de bajo flujo sanguíneo al nacimiento, convirtiéndose en la vida adulta en lesiones de medio-alto flujo-presión, asociadas a ruptura ocasional y procesos hemorrágicos, con frecuente implicancia del segmento venoso.<sup>34,35</sup>

El origen del aporte vascular de las MAVcs proviene en aproximadamente un 74%, de manera aislada o combinada, a partir de la arteria cerebral media (ACM); un 33% recibe aportes de la arteria cerebral posterior y un 30% de la arteria cerebral anterior.<sup>36</sup>

A pesar de su presumible origen congénito, estas lesiones no parecen presentar un componente hereditario en su etiopatogenia, al analizarse la prevalencia de MAVc en familiares de primer grado de pacientes.<sup>37</sup>

Por otra parte, ha sido postulado el origen *adquirido* y *dinámico* de estas lesiones, basado en observaciones clínicas con origen de MAVc *de novo*,<sup>38,39</sup> recurrencias tras resecciones quirúrgicas completas,<sup>29,30</sup> al igual que resoluciones espontáneas.<sup>40</sup> Con el mismo objetivo, se han desarrollado modelos animales experimentales que intentan justificar este potencial mecanismo etiopatogénico.<sup>32</sup>

### 2.3 Epidemiología de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

La incidencia y prevalencia real de las MAVc no es del todo conocida dada su relativa rareza y la falta de estudios a gran escala.<sup>29</sup> En base a observaciones centradas en estudios de autopsias, la prevalencia presentada fue de 15-18/100.000 habitantes.<sup>4,30,36,41,42</sup> Estos valores parecen infraestimar la prevalencia real.<sup>29,30</sup> Como fue mencionado previamente, la mayoría de los casos reportados son de origen congénito-espórádico;<sup>29,35</sup> sin embargo, se ha descrito una relación con el síndrome Osler-Weber Rendu (THH) y las MAVc.<sup>32,43</sup> Este cuadro sindrómico autosómico dominante presenta una alta prevalencia de MAVc, con una presentación conjunta en el hasta el 15-20% de los pacientes.<sup>4,32,43</sup>

La edad media de presentación de estas lesiones vasculares es entorno a los 32-39 años.<sup>35,44-47</sup> Existe una leve predisposición hacia el género masculino, sin alcanzar la significación estadística.<sup>1,2,44,45,47-51</sup>

## 2.4 Presentación clínica de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

Como consecuencia de la variabilidad observada, particularmente en cuanto al tamaño y la localización de las MAVc, estas pueden manifestarse bajo un amplio espectro de posibilidades.<sup>29,35</sup> Actualmente, gracias a un mayor acceso a nuevas y mejores pruebas de imagen,<sup>32,36</sup> muchas de las MAVc son diagnosticadas siendo éstas asintomáticas, por lo que son clasificadas como *incidentales*.<sup>35,45</sup> Esta modalidad representa, según series recientemente reportadas, aproximadamente el 10% de las MAVc.<sup>35,44-47</sup>

Los cuadros clínicos mas frecuentemente presentados por las MAVc se encuentran representados por (Tabla 1):

### 1. Hemorragia cerebral

El desarrollo de un proceso hemorrágico constituye la forma de presentación clínica mas frecuentemente observada de las MAVc, llegando a representar el 50-61.8%.<sup>35,44-47,49-54</sup>. Si bien puede presentarse siguiendo esta modalidad en cualquier momento de la vida, suele ser particularmente característico en la tercera y cuarta década de vida.

<sup>1,2,35,45,47-51,53,55-57</sup>

La localización más frecuente de las hemorragias intracraneales ligadas a MAVc suele ser intraparenquimatosa;<sup>35,45,47</sup> menos frecuentemente se sitúa a nivel intraventricular, de manera aislada o mas frecuentemente, secundaria a la propagación de un foco primario intraparenquimatoso. En el caso de presentarse el contenido hemorrágico principalmente en el espacio subaracnoideo y sin relación a hematoma intraparenquimatoso, obliga a descartar como primera posibilidad diagnóstica el origen aneurismático, independiente o en asociación a la MAVc.<sup>30,45</sup> Por último, el espacio subdural representa una localización muy poco frecuente.<sup>30,35,45,47</sup>

### 2. Crisis convulsivas

Previo al desarrollo de las modernas técnicas de imagen, el hallazgo incidental de una MAVc en relación a un cuadro de crisis comiciales previo podía verse hasta en el 68% de los casos.<sup>32,48</sup> Actualmente, constituye la segunda forma de presentación clínica mas frecuente.<sup>35,44,47,58</sup> La presentación de crisis comiciales secundarias a un proceso hemorrágico en relación a MAVc ha sido descrita de de manera conjunta hasta en un 11-27%.<sup>35,44,46</sup>

Ocasionalmente las crisis comiciales son una manifestación aislada en relación a una MAV, sin estar asociada a un proceso hemorrágico.<sup>49,50,52,53</sup> El mecanismo fisiopatológico implicado en estos casos permanece no del todo esclarecido; los depósitos de hemosiderina, el efecto de masa irritativo cortical o los cambios hemodinámicos en relación a las MAVcs parecen tener un rol relevante.<sup>33,35</sup>

La localización cortical de las MAVcs (frontal y temporal, y en especial esta última), ha demostrado tener una importante asociación con un mayor riesgo de desarrollo de crisis comiciales.<sup>1,58</sup> La variante de crisis comicial mas frecuentemente observada es del tipo parcial simple en hasta el 50% de los pacientes;<sup>58</sup> las crisis comiciales generalizadas sólo se observa entorno a un 3% de los casos.<sup>58</sup>

Esta forma de presentación se asocia a un pronóstico mas favorable que el de las MAVc que se manifiestan inicialmente con un cuadro de hemorragia intracraneal.<sup>32,49</sup>

### 3. Cefalea

La presentación clínica a través de cefaleas aisladas, es decir, en ausencia de procesos hemorrágicos, se ha reportado en un 6-14% de los casos, las cuales se caracterizan generalmente por ser de tipo unilateral.<sup>35,36,49,51</sup>

### 4. Déficit neurológico focal

Esta forma de manifestación clínica primaria, sin relación a hemorragia, se ha descrito en el 3-10% de los pacientes con MAVc.<sup>44,50,53</sup> La fisiopatogenia implicada suele estar en relación al efecto de masa producido por la propia lesión vascular o, menos frecuentemente, a fenómenos isquémicos conocidos como “*robo vascular*”.<sup>33,35,47,59,60</sup>

### 5. Otras formas de presentación menos frecuentes

Está descrito en la bibliografía la manifestación clínica de MAVc a través cuadros diversos como son neuralgia trigeminal,<sup>61</sup> hemiespasma facial,<sup>62</sup> y tinnitus.<sup>30</sup> También ha sido reportado como una forma de presentación clínica poco usual la relativa a sintomatología derivada del aumento de la presión intracraneal (PIC).<sup>32,63</sup>

| Tabla 1. Presentación clínica de las MAV cerebrales |   |
|---|---|
| 1   | Hemorragia cerebral   |
| 2   | Crisis convulsivas  |
| 3   | Cefaleas  |
| 4   | Déficit neurológico focal   |
| 5   | Otras formas menos frecuentes:<br>- neuralgia trigémino, hemiespasma facial, tinnitus |

## 2.5 Hemorragia cerebral asociada a malformación arteriovenosa cerebral

### 2.5.1 Morbimortalidad secundaria a hemorragia intracraneal asociada a malformación arteriovenosa cerebral

En términos generales, la hemorragia intracraneal secundaria a MAVc asocia aproximadamente una mortalidad del 8-35% tras el primer episodio.<sup>36,49-51,55,56,64-66</sup>

Los pacientes que debutaron con una hemorragia presentan a los 10 años una mortalidad cercana al 18%;<sup>50</sup> este valor es similar al 20% registrado en aquellos pacientes con un diagnóstico *incidental* o consecuencia de una manifestación distinta a hemorragia intracraneal.<sup>50</sup>

La morbilidad neurológica, entendiéndose como déficit neurológico y afectación de la independencia personal, ha sido ampliamente estudiada. Se ha observado una afectación neurológica inmediata tras el evento hemorrágico de tipo moderada y severa del 13-29% y 3-6%, respectivamente.<sup>20,36,50,51</sup> En el momento del alta hospitalaria, el 62-74% de los pacientes presentan una afectación neurológica, siendo en un 25% de tipo severa.<sup>36,50,66</sup> En cuanto a la independencia para realizar actividades habituales al alta, se han registrado cifras variables, oscilando entre el 55 y 90%.<sup>20,36,50,58,66</sup>

### 2.5.2 Historia natural de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

La amplia gama de variabilidad en la presentación clínica de las MAVc, al igual que la gran heterogeneidad de los pacientes hace que realizar generalizaciones o estimaciones sobre la historia natural de las mismas continúe siendo un motivo de marcada controversia.

Diferentes estudios han analizado la presentación hemorrágica primaria y la recurrencia en MAVc conocidas siguiendo su *historia natural*, entendiéndose la misma como la observación sin un tratamiento específico.<sup>26,29,36,50,51</sup> Conocer la potencial *historia natural* de una MAVc en particular representa un gran desafío por diferentes razones como son la variabilidad de las características morfológicas y hemodinámicas de las mismas; la amplia diversidad de formas de presentación clínica posibles, al igual que el potencial sesgo de tratamiento, a favor o en contra, por parte de un centro tratante.<sup>29</sup>

La probabilidad anual de presentar una hemorragia primaria en una MAVc conocida, siguiendo su historia natural e independientemente de su localización, tamaño y drenaje

venoso, varía entorno al 2-4%.<sup>26,36,46-48,50,51,55-57,67</sup> El riesgo de recurrencia de hemorragia es mayor que el riesgo de hemorragia inicial en MAVc previamente no rota.<sup>2,35,68,69</sup> No se ha observado un claro aumento de la mortalidad relativa con cada episodio hemorrágico;<sup>49</sup> por otra parte, la morbilidad permanente asociada a cada resangrado es aproximadamente del 45-50%.<sup>35,70</sup>

Se ha sugerido que los pacientes que inicialmente debutaron con una hemorragia intracraneal tienen una probabilidad de recurrencia y mortalidad global mayor que aquellos pacientes que presentaron otra sintomatología,<sup>49-51,54,57</sup> Por otra parte, se ha descrito que el riesgo de presentar una recurrencia hemorrágica aumenta con la edad de los pacientes.<sup>56</sup>

Diferentes estudios resaltan factores que pueden conducir a errores en la interpretación de los resultados como son el tamaño muestral pequeño, seguimientos no demasiado prolongados e incluso potenciales *sesgos de selección quirúrgico* (particularmente en lesiones de gran tamaño, localizaciones profundas o cercanas a áreas elocuentes).<sup>29,51,54</sup>

### 2.5.3 Factores de riesgo asociados a hemorragia cerebral secundaria a malformación arteriovenosa cerebral

Se han estudiado diferentes características particulares, tanto demográficas como de la angioarquitectura de las MAVc, con el objetivo de conocer si representan factores de riesgo hemorrágicos. Las variables estudiadas mas destacadas son (Tabla 2):

#### a. Tamaño de la MAVc

Se estableció que el menor tamaño de una MAVc, en particular de su nido (especialmente cuando el diámetro es <2.5-3cm), constituye un factor de riesgo de hemorragia, llegándose a describir que en el 82% de las lesiones de este tamaño, presentan al menos un episodio hemorrágico en su historia natural.<sup>44,53,71</sup>

Por otra parte, se ha descrito una relación inversa entre la dimensión del hematoma secundario y el tamaño del nido, presentando mayores dimensiones de hematoma a menor tamaño de MAVc, con una media de 4.9 cm para lesiones arteriovenosas de 3 cm o menores.

<sup>53</sup> En un metaanálisis reciente, este factor de riesgo independiente ha sido puesto en entredicho.<sup>35</sup>



b. Drenaje venoso

La presencia de un drenaje venoso profundo es considerado un factor de riesgo predictivo independiente,<sup>50,53,56,57,71,72</sup> con una tasa anual de hemorragia del 2.4-6% en las lesiones clasificadas como *no rotas*, elevándose hasta 7.2-11.4% en las *rotas*.<sup>44,46,47,73</sup> Este tipo de drenaje asocia un riesgo relativo de hemorragia intracraneal 3.25-3.5 veces mayor con respecto a las MAVc que no lo presentan.<sup>35,44,54</sup> Hasta el 50% de las MAVc que finalmente presentan un episodio hemorrágico, presentan un drenaje venoso profundo.<sup>46,47,73</sup>

La fisiopatogenia que se ha postulado para explicar este proceso esta en relación al aumento de la presión venosa, secundaria al incremento del gradiente de presión a nivel del nido.<sup>46,47</sup> Se ha observado que un menor número de venas de drenaje se asocia a una mayor tasa de hemorragias, proponiendo que mientras mayor sea el número de venas en relación a MAVc, menor es la probabilidad de sangrado de la misma.<sup>74</sup> Así, el número reducido de venas de drenaje (particularmente cuando es única), es considerado un factor de riesgo independientemente del tipo de drenaje.<sup>44,57</sup> También se ha estudiado la dilatación de vasos venosos conocida como *ectasia venosa* como potencial factor de riesgo, no siendo concluyente el análisis.<sup>71</sup>

c. Localización de la MAV

Si bien las MAVc y su complicación hemorrágica pueden alojarse en cualquier región cerebral, la distribución supratentorial alcanza hasta el 50-86% de los casos estudiados.<sup>20,36,49,50,72</sup> La localización infratentorial representa aproximadamente el 7.6-14%, siendo 4% en relación al tronco encefálico y 10% cerebelosa.<sup>20,49,72</sup>

La localización supratentorial hemisférica es la mas frecuente, representando el 81% de los casos,<sup>29,53,72,75</sup> sin existir una clara dominancia de un hemisferio sobre el otro.<sup>2,51</sup> Por otra parte, sí se observó una predisposición lobar cerebral, siendo el parietal el más frecuentemente afectado.<sup>1,36,50</sup> A pesar de la frecuencia, éste asocia una menor tasa de mortalidad a los 10 años siguiendo su historia natural, si se compara con el resto de localizaciones.<sup>49,50</sup>

Se considera localización *profunda* la afectación de ganglios basales, tálamo, cerebelo y cuerpo calloso; *superficiales*, las restantes áreas.<sup>73</sup> La situación *profunda*

representa 1/3 del total de las lesiones.<sup>35,46,73</sup> La tasa de hemorragia anual global en relación a MAVc *profundas* oscila entre 3.1-14.8%; siendo de 3.1-4.5% en *no rotas*, y de 11.4-14.8% en *rotas*.<sup>44,46,73</sup> El hecho de haber presentado un antecedente hemorrágico en una MAVc *profunda*, aumenta por encima de 3 veces la probabilidad de una recurrencia,<sup>44,73</sup> por lo que esta localización es también considerado un factor de riesgo independiente de hemorragia.<sup>44,71</sup>

Las explicaciones fisiopatogénicas propuestas se encuentran en relación a los aportes vasculares (con origen en arterias perforantes, conocidas por su fragilidad), o a la situación de la MAVc, donde una de sus *caras* se encontraría orientada hacia o cercana al sistema ventricular, existiendo una falta del efecto de *taponamiento* observado en tejido parenquimatoso mas denso, ofreciendo una menor resistencia y facilitando una mayor progresión del sangrado.<sup>35,46</sup>

#### d. Antecedente hemorrágico previo en relación a MAVc conocida

Inicialmente, se sugirió que el antecedente de hemorragia cerebral en relación a una MAVc conocida no suponía un mayor riesgo de recurrencia.<sup>51,71</sup> Posteriormente, diferentes análisis identificaron esta situación como factor independiente de presentar una recurrencia.<sup>44,46,47,50,73</sup>

La Universidad de Toronto estimó recientemente la incidencia global de hemorragia intracraneal anual en relación MAVc, siendo de 4.6%.<sup>71</sup> Al estudiar específicamente el subgrupo de pacientes que presentaba el antecedente de hemorragia previa, la incidencia fue del 7,48%, con un riesgo relativo superior al doble de recurrencia, con respecto a los pacientes que no contaban con este antecedente.<sup>29,47</sup> Frente al mismo escenario, Gross et al, describieron un riesgo relativo 3,2 mayor de padecer una recurrencia.<sup>35</sup>

Las recurrencias hemorrágicas asociadas a MAVc presentan una tendencia *dinámica* en relación al tiempo de presentación,<sup>29</sup> existiendo una probabilidad cercana al 17.9% de un nuevo evento hemorrágico en el primer año.<sup>35,46,47,49</sup> Esta probabilidad disminuye progresivamente, siendo a los 10 años del primer evento próxima al 2%.<sup>47,49</sup> Este concepto de *dinamismo*, cobra particular relevancia a la hora de elegir el tipo de tratamiento idóneo, igual que el momento de aplicar el mismo.<sup>29</sup>

e. Asociación con aneurismas

La asociación entre MAVc y aneurismas en cuanto a predisposición de eventos hemorrágicos ha sido motivo de controversia.<sup>29</sup> Hasta un 21% de las MAVc presentan como parte de su configuración intrínseca procesos aneurismáticos;<sup>20,36,47,49,50,57</sup> relacionados al aporte vascular aferente en el 10-50%,<sup>20,35,50</sup> y con una situación *intranidal* en el 9-25%<sup>20,49,50,57</sup> Por otra parte, el 5-25% de las MAVc han presentado un diagnóstico concomitante de aneurismas cerebrales, sin clara relación con la MAVc en estudio.<sup>20,35,49,50,57</sup>

Se ha determinado una mayor probabilidad de hemorragia asociada a MAVc y aneurismas, alcanzándose significación estadística sólo en los localizados proximales a la malformación, donde representarían un aumento en la presión a nivel de las arterias aferentes.<sup>29,36,44,57</sup> Estos hallazgos han permitido reconocer a los aneurismas *de flujo*, como factor de riesgo independiente de hemorragia cerebral,<sup>44</sup> con un riesgo de hemorragia anual del 6.9-8.3%.<sup>35,47</sup>

f. Embarazo

En las primeras series clínicas presentadas, el embarazo fue considerado un factor de riesgo de hemorragia en pacientes con MAVc conocida.<sup>5,50</sup> Un metaanálisis reciente observó una tasa de hemorragia anual en embarazadas del 10.8%, frente al 1.1% de mujeres no grávidas; por lo que el riesgo relativo de presentar un proceso hemorrágico en mujeres embarazadas con MAVc es 8 veces mayor que en no embarazadas.<sup>35,76</sup> No pudo evidenciarse si un trimestre gestacional concreto o el puerperio representan un mayor riesgo de sangrado.<sup>76</sup> A pesar de haberse planteado diferentes teorías fisiopatogénicas, actualmente se desconoce el mecanismo implicado.<sup>35,45</sup>

Diferentes estudios son proclives a recomendar el tratamiento de pacientes con MAVc conocida y deseo gestacional, previo a la concepción debido a la existencia de este claro riesgo.<sup>29,30</sup>

g. Otros factores asociados

La presencia de hipertensión arterial (HTA) ha sido estudiada como potencial factor predisponente al desarrollo secundario de hemorragia en MAVc conocida; si bien se reconoce una tendencia a producir esta complicación,<sup>35,44,47,53,72</sup> series más recientes con

análisis multivariable no consiguieron demostrar significación estadística que corrobore la HTA como un factor de riesgo independiente.<sup>35,36,44,47</sup> Tampoco ha podido establecerse la implicación de la presión en el drenaje venoso.<sup>72</sup> Por otra parte, la elevada presión arterial media (PAM) a nivel del aporte arterial sí demostró relación estadísticamente significativa en la probabilidad de un evento hemorrágico secundario;<sup>53,72</sup> a la inversa, una baja PAM podría ser considerado como factor protector.<sup>72</sup>

La morfología de la MAVc, particularmente la densidad o condensación del nido, ha sido estudiada.<sup>57</sup> La distribución *difusa* también representa un factor de riesgo independiente asociado a hemorragia cerebral.<sup>57</sup>

Las series clínicas más recientemente analizadas no han demostrado un gran impacto de variables demográficas en el desarrollo de hemorragias cerebrales en relación a MAVc, como son el género o la edad.<sup>35,45-47,49,54</sup>

| <b>Tabla 2. Factores de riesgo asociados a hemorragia cerebral secundaria a MAVc</b> |   |
|--|---|
| <b>1</b>   | <b>Tamaño</b> (especialmente nido) < 2.5 - 3 cm           |
| <b>2</b>   | <b>Drenaje venoso</b> profundo / número reducido de venas |
| <b>3</b>   | <b>Localización</b> supratentorial                        |
| <b>4</b>   | <b>Hemorragia previa</b> reciente                         |
| <b>5</b>   | Asociación con <b>aneurismas de flujo</b>                 |
| <b>6</b>   | <b>Embarazo</b>   |
| <b>7</b>   | <b>Aumento PAM a nivel</b> arterias aferentes             |

## 2.6 Diagnóstico de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

El diagnóstico de las MAVc se basa en el desarrollo de una anamnesis y exploración neurológica correcta, acompañado del soporte de pruebas de imagen,<sup>4,10,30</sup> fundamentalmente representadas por angiografía y RM cerebral; éstas permiten comprender tanto las dimensiones como la angioarquitectura morfológica de las MAVc, al igual que el comportamiento hemodinámico seguido por las mismas (Fig. 4).<sup>31,42,77</sup> Simultáneamente, estos procedimientos permiten la planificación terapéutica.<sup>42</sup>

La ecografía transcraneal, en particular el efecto doppler, ha demostrado ser útil en la detección y seguimiento de las MAVc, en base a su capacidad de análisis del patrón flujo-resistencia del torrente circulatorio.<sup>78,79</sup>

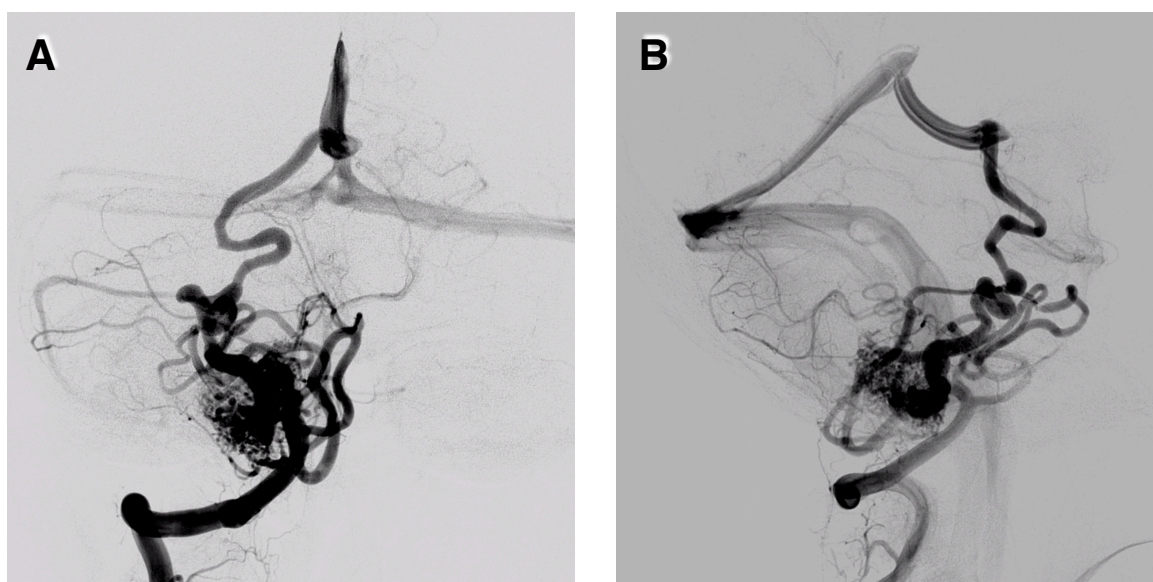


Fig. 4 Angiografía donde puede observarse las proyecciones anteroposterior (A), y lateral (B) correspondiente con una MAV cerebelosa derecha con aportes arteriales de la arteria posterior inferior cerebelosa derecha, con alto componente fistuloso y drenaje venoso a la confluencia galénica. Imagen obtenida gracias a la gentileza de la sección de Neurovascular del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

## 2.7 Clasificación de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

Múltiples han sido las escalas propuestas con el objetivo de organizar, clasificar y permitir el uso de un lenguaje *común* a la hora de referirnos a las MAVc.<sup>64,65,68,80-82</sup>

El sistema de graduación propuesto por Spetzler et al. a finales de la década de 1980,<sup>64</sup> y posteriormente complementado,<sup>65,68</sup> continúa siendo ampliamente empleado en la actualidad. El fin que persigue esta escala es intentar predecir el resultado clínico tras una resección quirúrgica completa, y de esta forma asistir en la toma de decisiones. Si bien este sistema se basa en características de las MAVc que, según la valoración de expertos, dificultan la resección quirúrgica, la misma ha sido utilizada universalmente para categorizar estas lesiones independientemente del posterior tratamiento. Durante su diseño, se valoraron diferentes parámetros eligiéndose tres con el fin facilitar su uso y hacerla práctica:<sup>64</sup>

### a. Tamaño de la MAVc

Se definió en base al diámetro mayor del nido, en un estudio de imagen angiográfico no magnificado. Se clasificaron en pequeñas (< 3cm), medianas (3-6cm), grandes (> 6cm). Según los autores, las lesiones de mayor tamaño representan un desafío doble a la hora de indicar una intervención quirúrgica. Por un parte, precisan una mayor exposición de tejido nervioso adyacente, implicando un mayor tiempo quirúrgico.<sup>64</sup> Por otra parte, a mayor tamaño de lesión, mayor es el número de arterias aferentes, el flujo que recibe la MAVc y consecuentemente el grado de robo vascular que sufre el tejido periférico sano.<sup>64,65</sup> Este sistema no es aplicable a población pediátrica, ya que se ha observado cierta tendencia en las MAVc a hacerse mas compactas a partir de los 18 años.<sup>4</sup>

### b. Localización de la MAVc en áreas elocuentes

Se definió como áreas elocuentes aquellas regiones cerebrales a las que se les asigna una función neurológica conocida, asumiendo que ocupan las zonas habituales, por lo que su lesión suele resultar en un déficit neurológico adquirido.<sup>64</sup>

Las regiones incluidas fueron: **corteza cerebral sensitivo-motora**, y en relación al *lenguaje* y la *visión*; **tálamo e hipotálamo**, **cápsula interna** y **tronco encefálico**; **pedúnculos cerebelosos** y **núcleos cerebelosos profundos**.<sup>64</sup>

c. Tipo de drenaje venoso<sup>64</sup>

En función del drenaje venoso observado, se asignaron dos categorías:

1. Drenaje venoso *superficial*: Se consideró superficial cuando el drenaje es principalmente a través del sistema venoso cortical.
2. Drenaje Venoso *profundo*: Cuando al menos uno de los drenajes venosos se realiza a través de venas *profundas*, consideradas como tal: **vena cerebral interna, vena basal de Rosenthal, vena cerebelosa precentral**. Una anotación relevante en la fosa posterior, sólo las venas hemisféricas que drenan de manera directa en seno recto o transversal, se consideran *superficiales*.<sup>64,65</sup> Según los autores, esta localización representa una dificultad mayor en la resección de la lesión.<sup>64,65</sup>

**Tabla 3. Escala de Spetzler-Martin en las MAVc.<sup>64</sup>**

|          | Puntuación                           |
|----------|--------------------------------------|
| <b>A</b> | <b>Tamaño de la MAVc (nido)</b>      |
|          | Pequeña (<3 cm)                      |
|          | Mediana (3-6 cm)                     |
|          | Grande (>6 cm)                       |
| <b>B</b> | <b>Relación con áreas elocuentes</b> |
|          | No                                   |
|          | Si                                   |
| <b>C</b> | <b>Tipo de drenaje venoso</b>        |
|          | Sólo superficial                     |
|          | Profundo                             |

Para determinar el grado en la escala de Spetzler-Martin (SM),<sup>64</sup> se combinan los hallazgos observados en la lesión en estudio. A mayor puntuación, mayor grado de déficit neurológico y/o discapacidad posterior al tratamiento, aumentando el número medio de procedimientos (Tabla 3).<sup>65</sup> Las lesiones no rotas superficiales y con drenaje venoso superficial presentan un riesgo anual de sangrado del 0.9%, frente al 8% referido en las lesiones con localización profunda y drenaje venoso profundo exclusivo.<sup>35,83</sup>

Se propuso un grado excepcional, denominado como grado 6 o *inoperable*, para aquellas lesiones que por sus características, asocian una probable discapacidad severa o riesgo de muerte con una intervención quirúrgica, por lo que no se recomienda un tratamiento específico.<sup>65</sup>

El sistema propuesto por SM<sup>64</sup> permitió desarrollar una nueva clasificación en *clases*, dependiendo de la probabilidad de buen pronóstico en función del tratamiento empleado.<sup>65</sup>

- Clase A (Grado 1-2 SM): Asocian un buen pronóstico con la resección quirúrgica.
- Clase B (Grado 3 SM): se considera válido el tratamiento multimodal.
- Clase C (Grado 4-5 SM): a los pacientes de este subgrupo se les aconsejaría un seguimiento, con controles angiográficos cada 5 años, indicando tratamiento en tres situaciones particulares: déficit neurológico progresivo, visualización de dilataciones aneurismática en controles angiográficos seriados o presencia de sintomatología en relación con *robo vascular*.

65



## 2.8 Tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

El principal objetivo que se persigue con el tratamiento de las MAVc es el de prevenir un hemorragia intracraneal primaria o la recurrencia de una previamente conocida,<sup>84</sup> basándonos en la comparación entre el riesgo estimado conocido según la historia natural de la enfermedad y los riesgos derivados de los diferentes tipos de tratamiento conocidos.<sup>20,64</sup>

El avance en el conocimiento anatómico y fisiopatológico, sumado al acceso a nuevos y mejores medios de tratamiento, ha permitido que se observen diferentes tendencias y recomendaciones. Con el progreso en las modernas pruebas de imágenes, las MAVc son frecuentemente diagnosticadas de manera incidental.<sup>32,36,67</sup> Esta observación hace suponer que las series clínicas iniciales<sup>29,50,51</sup> pueden haber sobrestimado el riesgo *real* de sangrado secundario a MAVc.<sup>32,67</sup> Estos hallazgos han llevado a que en la actualidad, el rol del tratamiento preventivo de estas lesiones sea motivo de controversia.<sup>32,67</sup>

### 2.8.1 Alternativas terapéuticas de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

El manejo y la decisión del tratamiento idóneo para un paciente con una MAVc es un proceso complejo sin la existencia de una verdad absoluta. Los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas conocidas deben ponderarse para cada paciente en particular, por parte de equipos multidisciplinarios experimentados.

Los parámetros relacionados con el pronóstico, independientemente del tratamiento, pueden dividirse en tres grupos:<sup>67,85</sup>

- a. Parámetros intrínsecos de la MAVc: tamaño, tipo de flujo y presencia de aneurismas asociados.
- b. Parámetros relacionados con el paciente: edad y comorbilidad.
- c. Parámetros relacionados con el equipo tratante: formación y experiencia previa, disponibilidad y accesibilidad de los diferentes tratamientos conocidos.

Las series de casos clínicos suelen mencionar como parte de sus limitaciones un cierto *sesgo de selección* de tratamiento basado en el tamaño y la localización tumoral (profundidad o cercanía áreas elocuentes).<sup>67,83,85,86</sup> Se ha observado una mayor indicación de tratamiento individual o combinado, en lesiones de menor tamaño y superficiales; por otra parte, se ha

observado una mas frecuente indicación de tratamiento conservador en aquellas lesiones de mayor tamaño, cercanas a áreas elocuentes o con difícil acceso.

#### 2.8.1.1 Tratamiento Radioterápico

Esta variante de tratamiento puede desglosarse en dos subgrupos:

##### a. Radioterapia convencional

Actualmente no suele considerarse como una opción terapéutica en el tratamiento de las MAVc.<sup>30,32,87,88</sup>

##### b. Radiocirugía (RC)

La RC es una técnica mínimamente invasiva basada en la administración de una dosis individual de alta radiación con el objetivo de obliterar tardíamente los elementos vasculares involucrados en las MAVc.<sup>10,30,87</sup> Suele indicarse como monoterapia o combinada con procedimientos endovasculares o quirúrgicos.

La microcirugía y el tratamiento endovascular representan una oclusión o resección *física* de la MAVc; la RC representa un tratamiento biológico intrínseco afectando la biología vascular de la misma.<sup>32,87</sup> A pesar de su extendido uso, su mecanismo de acción exacto no es del todo comprendido.<sup>88</sup> Se observa un estrechamiento progresivo de la luz de los vasos sanguíneos involucrados en la MAVc,<sup>87</sup> produciendo un efecto a nivel endotelial, del músculo liso perivascular y a nivel de las proporciones del componente colágeno de la matriz extracelular.<sup>87</sup> Como último eslabón de respuesta al tratamiento, se describió una degeneración celular y transformación hialina.<sup>87</sup>

La RC, en sus diferentes modalidades, es considerada una alternativa efectiva de tratamiento, especialmente en lesiones no rotas de pequeño tamaño, con localización profunda o en áreas elocuentes.<sup>69,83,89</sup>

La tasa *global* de cierre completo progresivo en lesiones menores de 3 cm de diámetro es cercano al 67.4-80%, con un período de latencia de 2-3 años, y con el riesgo de sangrado durante dicho lapso.<sup>57,83,87,90-93</sup> La lesión ideal para el tratamiento con esta modalidad debería presentar un volumen total inferior a 10 mL.<sup>91,94,95</sup> Tasas inferiores de cierre se han observado con volúmenes superiores.<sup>91,92</sup>

Esta modalidad terapéutica asocia riesgos derivados del tratamiento con un morbimortalidad estimada del 6.8%.<sup>93</sup> Por un lado, en relación a la probabilidad de afectación

del tejido parenquimatoso cerebral normal sano periférico al área irradiada; por otra parte, en relación a su *período de latencia*, es decir hasta obtener el efecto terapéutico perseguido existe un riesgo de hemorragia.<sup>94,95</sup> El período de latencia es variable, con un rango aproximado de 15-30 meses,<sup>91-93</sup> siendo el riesgo de hemorragia mayor durante los primeros seis meses tras el tratamiento.<sup>91,92</sup>

### 2.8.1.2 Procedimientos endovasculares

Los procedimientos endovasculares han sido empleados en el tratamiento de las MAVc en forma de diferentes modalidades; como técnica aislada o de manera adyuvante al tratamiento quirúrgico y/o radioquirúrgico. Como monoterapia, presentan una tasa de cierre por paciente del 32.7%, con una morbilidad del 4.1%.<sup>93</sup> En ocasiones, estos procedimientos requieren múltiples *sesiones*, con una probabilidad de cierre con cada una de ellas del 18.4%, y una morbilidad ligada a las mismas del 2.3%.<sup>93,96</sup>

Es controvertida y no concluyente la información actual acerca de las ventajas que ofrece la combinación de tratamientos en el manejo de la MAVc, particularmente en la embolización previa a la radiocirugía.<sup>67,83,85,86</sup> Según un grupo de expertos, se debería reservar el tratamiento combinado a MAVc no rotas, con el objetivo de:<sup>83</sup>

**a. Reducción de volumen.** Particularmente frente a lesiones de diámetro > 3 cm o un volumen de 12 cm<sup>3</sup>. Por otra parte, los cambios en la presión arterial en los vasos aferentes a la MAVc pueden explicar el aumentado riesgo de hemorragia observado en los cierres *parciales* de las MAVc de mayor tamaño; dando como resultado una relación entre el tamaño del nido y la presión arterial, mayor.<sup>53</sup>

**b. Oclusión de aneurismas intranidales y/o de flujo.**

**c. Oclusión de fistulas intranidales de alto flujo.**

El riesgo de hemorragia asociado al tratamiento endovascular es aproximadamente del 11%;<sup>97</sup> hasta en el 48%, la comorbilidad ligada al tratamiento suele asociarse a perforaciones arteriales perioperatorias.<sup>98,99</sup>

Como consecuencia de la alta tasa de recanalización,<sup>93,96,100</sup> y hemorragia,<sup>97-99</sup> las principales indicaciones del tratamiento endovascular suelen estar en relación:

- Tratamiento prequirúrgico adyuvante, con el objetivo de disminuir la vasculatura o el tamaño de las mismas.
- Tratamiento con intenciones *curativas*, reservándose a lesiones pequeñas, con número limitado de aportes vasculares, en pacientes con una situación basal que no aconseje tratamiento quirúrgico.
- Tratamiento con fines *paliativos*, en grandes MAVc o con compromiso importante de áreas elocuentes.

Otros autores, sin embargo, plantean un abordaje más agresivo de esta patología a través de procedimientos endovasculares aislados o como parte de un tratamiento combinado.

34,96

### 2.8.1.3 Tratamiento microquirúrgico

Es considerado el tratamiento de elección o *gold standard*, por presentar como principal ventaja la de eliminar el riesgo de sangrado de forma inmediata, además de proporcionar un mejor control de las crisis comiciales.<sup>64,68,83</sup> Continúa siendo el único tratamiento en la actualidad que ofrece una respuesta definitiva y completa para las MAVc.<sup>53,81,93</sup> Se han reportado una tasa de cierre del 85-100%, asociada a una morbilidad del 1.2-21%.<sup>93</sup> Se observó una tasa menor de éxito y mayor de mortalidad en pacientes con lesiones de grados mayores en la escala de SM.<sup>93</sup>

Al igual que los procedimientos endovasculares, es considerado un procedimiento invasivo, no exento de riesgos y/o complicaciones. La mortalidad quirúrgica y postquirúrgica es variable, oscilando el 1 y 6.3%, respectivamente.<sup>55,101</sup>

Los cambios hemodinámicos producidos como consecuencia del tratamiento microquirúrgico suelen ser inmediatos y permanentes.<sup>99</sup> La eliminación inmediata de los vasos aferentes anormales, posibilitaría el retorno a una normalidad hemodinámica cerebral.

100,102

## 2.9 Complicaciones secundarias al tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales

Las complicaciones relacionadas con el tratamiento de las MAVc pueden clasificarse dependiendo de si asocian o no alteración hemodinámica.<sup>97,103</sup> Los mecanismos involucrados en las complicaciones sin evidencia de afectación hemodinámica se asocian mayoritariamente a edema y/o hemorragia asociada a retracción relacionada con el procedimiento; resección de áreas elocuentes cerebrales; crisis comiciales de reciente comienzo, hemorragias por ruptura asociado a resecciones parciales, alteraciones neuropsicológicas.<sup>74,93,103-106</sup>

Con respecto a las complicaciones secundarias basadas en alteraciones hemodinámicas, podemos dividir las en: <sup>74,93,103,107</sup>

1. Fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal (FRPPCN):<sup>98</sup> Este mecanismo fisiopatogénico será ampliamente comentado posteriormente, por su capital relevancia con el estudio planteado en esta tesis doctoral.

### 2. Alteración en el drenaje venoso

Este potencial mecanismo fisiopatogénico se fundamenta tras la confirmación de una resección completa sin elementos residuales; la aparición no inmediata de un proceso hemorrágico (a diferencia de las FRPPCN); la correlación anatómica topográfica existente entre la localización de la oclusión venosa y la hemorragia, además de la afectación multifocal, involucrando sustancia blanca y gris.<sup>103,108</sup>

Las teorías explicativas que respaldan este potencial mecanismo fisiopatogénico, pueden agruparse en diferentes grupos:

#### a. Sobrecarga del sistema venoso de drenaje

Esta teoría centra su fundamento en la obstrucción del drenaje venoso, siendo este fenómeno responsable de la mayoría de las complicaciones clínicas a continuación del tratamiento.<sup>109</sup> Los autores mencionan dos posibles momentos diferentes de deterioro. Por un lado *temprano*, en las primeras horas posteriores al tratamiento, asociado a diferentes grados de restricción venosa; *tardío*, en relación a trombosis progresiva de una o más venas de drenaje, consideradas como *esenciales*.<sup>109</sup> También se describe una posible interrelación causal con el FRPPCN, en algunos casos particulares.<sup>103,109</sup>

b. Hiperemia oclusiva

En esta teoría se encuentra involucradas tanto las venas de drenaje de la MAVc, como el tejido parenquimatoso circundante.<sup>110</sup> Se propone como evento inicial el cierre inadvertido de esta vena de drenaje que tiene como consecuencia la hiperemia pasiva con el consiguiente aumento del tamaño de la MAVc, edema y hemorragia; secundariamente, se produce una disminución de la perfusión arterial del tejido periférico parenquimatoso.<sup>110</sup>

Los mecanismos fisiopatogénicos primarios propuestos por los autores básicamente se centran en:

1. Estancamiento del flujo arterial, tanto a nivel de las arterias aferentes de la propia MAVc, como a nivel de las ramas arteriales relacionadas con el parénquima circundante. Este fenómeno llevaría a un empeoramiento de la hipoperfusión existente, isquemia y como consecuencia de ambas, edema y hemorragia.<sup>110,111</sup>

2. Obstrucción del flujo venoso del tejido parenquimatoso adyacente a la MAVc. Esto se asocia con hiperemia pasiva, progresivo aumento del tamaño de la MAVc y aumento del estancamiento arterial previamente definido. En este fenómeno, se encuentran implicados alteraciones de la autoregulación a nivel de la microcirculación.<sup>103,110</sup>

c. Trombosis retrógrada de las arterias aferentes tributarias.<sup>112</sup>

Este fenómeno podría estar relacionado, en parte por el flujo lento en las arterias aferentes inmediatamente posterior al tratamiento, al igual que por cambios a nivel microvascular como consecuencia del estrés hemodinámico crónico previo.<sup>102,112</sup>

La presión arterial (PA) basal disminuida en las arterias aferentes es proporcional al número y a la longitud de las mismas.<sup>112</sup> La longitud aumentada, al igual que la tortuosidad, de las arterias aferentes podría suponer un riesgo potencial para el desarrollo de esta complicación.<sup>102,112-114</sup>

### **3. Fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal**

#### **3.1. Consideraciones generales y origen del término**

El FRPPCN es una explicación teórica que intenta dar justificación a una observación clínica como es el desarrollo de *swelling* cerebral masivo y/o hemorragias cerebrales corticales difusas tras la resección u obliteración de una MAVc.<sup>98,115</sup> Esta comorbilidad suele ser registrada durante las etapas finales de la intervención, en el postoperatorio temprano o mediano, con la particularidad de no poder reseñarse otras posibles causas explicativas que lo justifiquen.<sup>98,115-118</sup> La incidencia aproximada de este cuadro es del 3-6% de los casos tratados.<sup>116-118</sup>

El término fue propuesto a finales de la década del 1970 por Spetzler et al,<sup>98</sup> basándose en la observación de un caso clínico, el cual fue comunicado como una rara complicación hemodinámica asociada a la resección de una MAVc de gran tamaño.<sup>98</sup> El mismo correspondió a una mujer adulta con un diagnóstico de MAVc parietal y crisis comiciales generalizadas, en seguimiento con fármacos anticomiciales. Tras presentar un pobre control de las crisis y al evidenciarse un exagerado crecimiento de la patología vascular conocida, se decidió realizar una resección quirúrgica de la lesión. Los autores destacan que durante la hemostasia del lecho quirúrgico al final del procedimiento se observó un *swelling* masivo del hemisferio cerebral, múltiples puntos hemorrágicos corticales difusos, sin afectarse los signos vitales. Estos hallazgos fueron controlados y posteriormente se culminó la intervención. A pesar del tratamiento médico postquirúrgico, la paciente presentó un desenlace fatal precoz. La anatomía patológica fue informada como *swelling* masivo hemisférico, infarto hemorrágico con herniación uncal. La evolución de este fenómeno llevo a este grupo a desarrollar una teoría fisiopatológica que pudiese explicar el evento.

#### **3.2 Fisiopatogenia del fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal**

Inicialmente la teoría explicativa propuesta por Spetzler et al<sup>98</sup> planteó que el hemisferio cerebral *continente* de una MAVc, particularmente en las de gran tamaño, sufre un fenómeno de hipoperfusión cerebral e isquemia, consecuencia del “*robo vascular*” que ejerce la MAVc sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) total.<sup>98</sup> Con la cronificación de este

fenómeno, la capacidad adaptativa de autorregulación vascular del tejido parenquimatoso normal circundante se vería afectada. Esto sería reflejado en la condición de dilatación arterial permanente en el parénquima periférico a la MAVc, con el objeto de aumentar aporte arterial contrarrestando el *robo* vascular, y con ello la hipoperfusión crónica.<sup>53,72,98</sup>

La elevada presión arterial media (PAM) en los aportes arteriales constituye un factor importante en la fisiopatología de la hemorragia asociada a las MAVc;<sup>53,72</sup> Los hallazgos observacionales sugieren una mayor frecuencia de sangrado en las MAVc pequeñas, sometidas a una mayor presión en las arterias aferentes;<sup>53</sup> las de mayor tamaño en cambio, presentan una menor presión.<sup>53</sup>

Clínica y experimentalmente, se ha observado que no sólo se afecta el hemisferio ipsilateral a la MAVc, sino que también existe una afectación a distancia del hemisferio contralateral.<sup>115</sup>

### 3.3 Medidas preventivas y terapéuticas

Diferentes alternativas o modalidades se han propuesto a la hora de intentar prevenir este devastador fenómeno, no existiendo en la actualidad un tratamiento o medida que claramente haya demostrado poder prevenir el FRPPCN tras la exclusión de las MAVcs.

Inicialmente, se propuso el aumento progresivo de la perfusión sanguínea al hemisferio isquémico mediante de la obliteración gradual y progresiva de la MAVc,<sup>98,115</sup> a través del *cierre* secuencial de las arterias aferentes o tributarias. Para ello se acometió la exclusión de la MAVc siguiendo diferentes etapas por medio de ligaduras o clips vasculares o empleando procedimientos endovasculares.<sup>98,112,115,119</sup> La resección de las MAVc a lo largo de distintas etapas sucesivas también ha sido propuesta.<sup>98,103</sup>

La hipotensión arterial sistémica ha sido otro factor propuesto como modalidad preventiva del FRPPCN, particularmente durante el postoperatorio.<sup>98,120-122</sup> Contrariamente, la hipotensión arterial durante el procedimiento quirúrgico ha sido más controvertida, con algunos autores a favor de la misma.<sup>103,112</sup> Sin embargo otros no lo recomiendan por sugerir que un descenso de la PA en este momento podría acarrear un empeoramiento de la isquemia preexistente.<sup>14,104</sup>

Con el objetivo de producir una hipotensión arterial regional-localizada, se propuso efectuar un cierre gradual-progresivo y reversible de la arteria carótida en su segmento



cervical, durante un período variable. Este procedimiento fue descrito tanto intraoperatoriamente (durante la resección de la MAVc),<sup>113</sup> como que posteriormente,<sup>123</sup> no pudiendo extraerse resultados concluyentes que recomienden su aplicación.<sup>113,123</sup>

La indometacina fue considerada previamente en el tratamiento de la hipertensión intracraneal (HTIC) en pacientes con daño cerebral postraumático por su efecto vasoconstrictor y su capacidad de disminución del FSC;<sup>124</sup> por el mismo mecanismo de acción, se empleó con el objetivo de tratar el FRPPCN ya establecido, no ampliándose su recomendación posteriormente por detectarse signos precoces de isquemia cerebral.<sup>124</sup>

Otras recomendaciones propuestas durante el postoperatorio que también han sido valoradas fueron entre otras, la vigilancia durante al menos 24 horas bajo Medicina Intensiva;<sup>103</sup> favorecer un balance hídrico negativo, por medio del control de la ingesta de fluidos, osmotherapia y diuréticos.<sup>103,113</sup> También se ha propuesto evitar el aumento de la presión intracraneal (PIC) por encima de valores normales,<sup>103,113,120</sup> al igual que el empleo de coma barbitúrico.<sup>113,120</sup>

### 3.4 Modelos experimentales empleados con el fin de reproducir el fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal

Diferentes estudios experimentales basados en modelos animales han sido empleados con el fin de reproducir el fenómeno de robo vascular e hipoperfusión crónica seguido de reperfusión, similar al observado en tejido parenquimatoso periférico a las MAVc, haciendo especial hincapié en la importancia que parece ejercer la hipotensión arterial y la hipertensión venosa.<sup>125-128</sup> Estos modelos han resaltado la pérdida o alteración en la capacidad de autoregulación vascular en condiciones de hipoperfusión crónica, y los efectos de la reperfusión tras el restablecimiento del FSC como consecuencia de la resección u obliteración de las MAVc.<sup>125,129,130</sup>

Se han demostrado cambios histológicos reactivos, en relación a un tejido parenquimatoso hipoperfundido crónicamente, al igual que alteraciones a nivel vascular, como son la disminución de los podocitos perivasculares y el aumento en la densidad capilar, como signos de neovascularización.<sup>126,127,131,132</sup> Con la realización de estudios inmunohistoquímicos se ha evidenciado una sobreexpresión de factores de crecimiento, los cuales han sido sugeridos como factores proangiogénicos.<sup>128,133</sup>

Al analizar los estudios de microscopía electrónica, se han demostrado signos de daño neuronal secundario en relación a la reperusión como consecuencia del cambio de distribución en el FSC, y una restauración de la presión de perfusión cerebral (PPC) en regiones con previa hipoperfusión crónica.<sup>134</sup>

Los modelos animales experimentales presentados y conocidos hasta la fecha, son incapaces de reproducir todas las características particulares implicadas en la compleja angioarquitectura y fisiopatología de las MAVc humanas.<sup>135</sup> A pesar de esta carencia, han permitido el avance en el conocimiento de la fisiopatogenia implicada en el FRPPCN; al igual que han permitido el entrenamiento y perfeccionamiento de técnicas, como son los procedimientos neurovasculares y la radiocirugía.

Estudios experimentales han demostrado con la creación de una fístula arteriovenosa (FAV), que el mecanismo normal de autoregulación vascular cerebral en respuesta a los cambios de PA sistémica, se encuentran afectados de manera permanente en los tejidos parenquimatosos periféricos a las MAVc como consecuencia de una hipoperfusión crónica.<sup>98</sup> Al obliterarse la FAV, se ha demostrado el aumento del FSC a niveles previos a la creación de la FAV, al igual que un importante aporte vascular por parte de la circulación arterial contralateral.<sup>98,115</sup> Estos hallazgos justificarían que los tejidos periféricos a la MAVc, con una característica hipoperfusión crónica, presenten una importante dilatación en angiografías de control.<sup>115</sup> La misma justificación explicaría la respuesta con vasoespamos a nivel remoto (hemisferio contralateral), observado en algunos casos,<sup>115</sup> al tener que asumir un estado de hiperperfusión de todo el flujo sanguíneo cerebral (FSC) que previo a la exclusión de la MAVc, era *robada* por la misma de la del FSC total.<sup>115</sup>

Tras establecerse la hipótesis del FRPPCN, numerosas investigaciones basadas en modelos animales han surgido con el fin de reproducir los cambios bioquímicos, hemodinámicos e histológicos observados tras la resección u obliteración de las MAVc.

98,115,125-128,130,136-138

#### **4. Hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso**

##### 4.1 Definición de recién nacido pretérmino. Factores de riesgo. Epidemiología

La OMS define como recién nacido pretérmino (RNPT), aquellos neonatos que su parto se produce previo a completar la semana 37 de gestación.<sup>139</sup> Así, NPT de muy bajo peso, suele considerarse cuando el peso es inferior a 1500 gramos,<sup>140</sup>

Se han estudiado y establecido diferentes factores considerados de *riesgo*, asociados a los alumbramientos pretérmino.<sup>139,141-144</sup> Estos, pueden encontrarse ligados a la *maternidad* (antecedente previo de parto pretérmino, insuficiente período intergenésico),<sup>141-143,145,146</sup> *gestación* (gestaciones múltiples e infecciones perinatales),<sup>143,147</sup> *psico-socio-culturales* (como son situaciones de pobreza, malnutrición y/o tabaquismo).<sup>139,144</sup> La pobreza y la falta de acceso a un sistema sanitario adecuado, se encuentran íntimamente ligados con altas tasas de mortalidad en los RNPT.<sup>139,144</sup>

Los nacimientos pretérmino se presentan en todo el mundo pero, el hecho de encontrarse íntimamente ligados a la pobreza y a la falta de acceso a un sistema sanitario,<sup>139</sup> hace que su distribución afecte especialmente a países localizados en los continentes asiático y africano, donde se registran aproximadamente el 60-85% del total mundial.<sup>139,144,148,149</sup>

##### 4.2 Hemorragia intraventricular asociada a los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso

El desarrollo de un cuadro de hemorragia intraventricular (HIV) constituye una de las comorbilidades más frecuentemente observadas en relación a los RNPT de muy bajo peso.<sup>139,149,150</sup> La HIV constituye uno de los mayores desafíos a los que deben enfrentarse las secciones de neonatología dado que, a pesar de ser menor la incidencia que la presentada en las últimas décadas,<sup>151,152</sup> continua representando una comorbilidad en hasta el 22-45% de los RNPT de muy bajo peso.<sup>140,152</sup>

Si bien los índices de HIV han mejorado de manera global, la frecuencia de grados severos de la misma, no se han modificado sustancialmente;<sup>140</sup> 5-10% de los RNPT con HIV severa terminan desarrollando crisis comiciales, y casi el 50% de los mismos, terminan con hidrocefalia posthemorrágica.<sup>142</sup>

La HIV constituye un doble problema. Por un lado, representa una de las complicaciones mas severas que frecuentemente afectan a los RNPT debido a su alta morbilidad asociada,<sup>151,153</sup> en especial cuando el proceso hemorrágico implica también el parénquima cerebral.<sup>154</sup> Por otra parte, las largas estancias en unidades de alta complejidad neonatales, sumado a la frecuente incapacidad consecuencia de un probable desarrollo neurológico limitado,<sup>154</sup> representan una importante carga económica. Estos motivos son determinantes en el planteamiento constante de nuevos y mejores métodos preventivos.

Las secuelas a corto y mediano plazo ligadas a la HIV pueden ser divididas en dos grandes grupos:

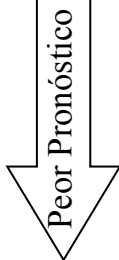
- Hidrocefalia posthemorrágica. Se caracteriza por un aumento del perímetro cefálico y agrandamiento del sistema ventricular, con signos de HTIC.<sup>140</sup> En la mayoría de los casos la hidrocefalia es del tipo comunicante, debido a una alteración en la absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR) por aracnoiditis tras el contacto hemático.<sup>142,155</sup> Los grados mas severos de HIV y ventriculomegalia en relación a RNPT de muy bajo peso, se han asociado a una mayor probabilidad de cuadros de morbilidad severa y mortalidad.<sup>140</sup>

- Leucomalacia periventricular. Es una anomalía de la sustancia blanca periventricular que se caracteriza por múltiples focos quísticos,<sup>156</sup> en relación a un cuadro de necrosis previa.

Dependiendo la localización y extensión de estas lesiones, será la clínica presentada por el niño, variando desde diplegia espástica y alteración del campo visual hasta alteraciones cognitivas.<sup>157-159</sup>

#### 4.3 Clasificación de la hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino

La HIV ha sido clasificada en grados dependiendo de los hallazgos observados en diferentes pruebas de imagen.<sup>142,160-162</sup> La escala basada en los resultados del TC craneal descrita por Papile et al,<sup>160</sup> continúa siendo una de las más ampliamente utilizadas en la actualidad (Tabla 4). La misma se compone de cuatro grados, dependiendo de la extensión de la hemorragia y la presentación conjunta de dilatación ventricular.<sup>160</sup> Además, esta escala ha demostrado tener una buena correlación con el pronóstico clínico, presentando un mayor morbimortalidad mientras mayor sea el grado (Fig. 5).<sup>140,160</sup>

| <b>Tabla 4. Escala de HIV asociada a RNPT basada en TC de cráneo.<sup>160</sup></b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>I</b>  | Hemorragia subependimal                                  |  |
| <b>II</b>   | Hemorragia Intraventricular                              |  |
| <b>III</b>  | HINV con dilatación ventricular                          |  |
| <b>IV</b>   | HINV con dilatación ventricular y extensión a parénquima |  |

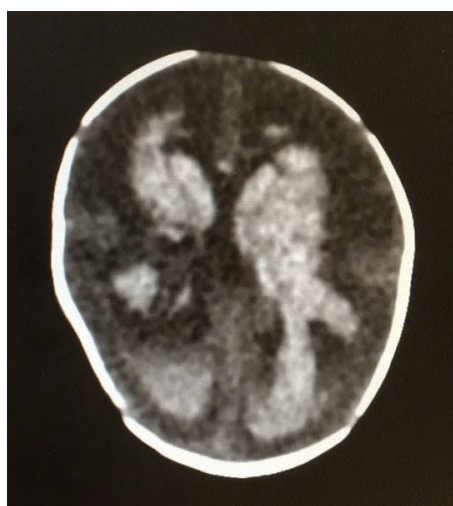


Fig. 5. TC cráneo de un RNPT donde se evidencia una HIV grado IV. Imagen obtenida gracias a la gentileza de la sección de Neurocirugía Pediátrica del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España.

El estudio del parénquima cerebral y las cavidades ventriculares a través de ecografía transfontanelar es uno de los métodos mas empleados en la práctica diaria, ya que ofrece la ventaja de no presentar radiaciones ionizantes, por lo que puede repetirse de forma segura, permitiendo conocer la extensión y evolución de las HIV, al igual que la respuesta al tratamiento empleado.<sup>161,162</sup> Al igual que la clasificación realizada sobre los hallazgos en TC craneal, la categorización de la extensión hemorrágica en el ultrasonido (US) se divide en cuatro niveles, según el grado de extensión (Tabla 5 - Fig. 6).<sup>140</sup>

| <b>Tabla 5. Escala de HIV asociada a RNPT basada en US transfontanelar.<sup>140</sup></b> |  |
|---|--|
| <b>I</b>  | Hemorragia limitada a la matriz germinal                             |
| <b>II</b>   | HINV, con ocupación 10-50% del espacio ventricular                   |
| <b>III</b>  | HINV con ocupación ventricular mayor al 50%                          |
| <b>IV</b>   | HINV con ocupación ventricular mayor al 50% y extensión a parénquima |

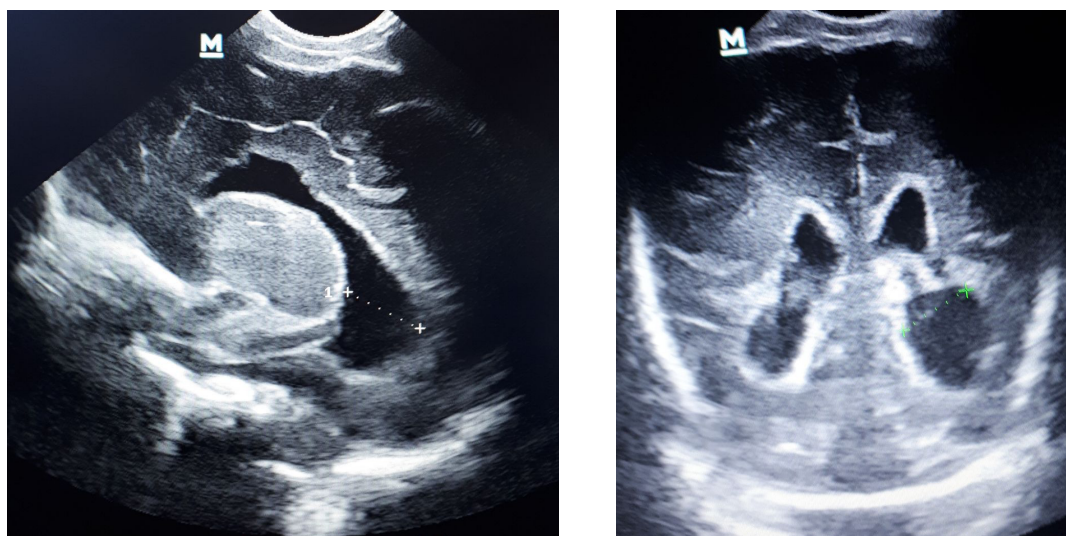


Fig. 6. US transfontanelar de un RNPT donde se evidencia HIV y dilatación del sistema ventricular. Imagen obtenida gracias a la gentileza de la sección de Neurocirugía Pediátrica del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España.

#### 4.4 Fisiopatogenia implicada en la hemorragia intraventricular de los recién nacidos pretérmino

La HIV de los RNPT suele tener su origen con mayor frecuencia en la denominada matriz germinal periventricular.<sup>152,163</sup> Esta estructura se encuentra conformada principalmente por un tejido indiferenciado muy vascularizado,<sup>164</sup> además de precursores neuronales y gliales. La misma, suele localizarse formando parte de la cabeza del núcleo caudado, o en la proximidad del epéndimo ventricular.<sup>140,152,163</sup> Esta compleja estructura ha demostrado presentar una gran predisposición a procesos hemorrágicos, particularmente en las primeras 48 horas tras el parto.<sup>152</sup>

La fisiopatogenia relacionada con el desarrollo de HIV en RNPT ha sido presentada como de tipo multifactorial,<sup>140,152</sup> pudiendo reconocerse diferentes factores involucrados:

- Fragilidad de la Matriz Germinal

Se ha determinado que, la densidad de vasos cerebrales, independientemente de la edad gestacional, es mayor en la matriz germinal con respecto a la corteza cerebral y la sustancia blanca.<sup>163</sup> Esta característica distributiva responde a las altas necesidades metabólicas que debe afrontar esta región, por lo que supone la proliferación y el desarrollo cerebral.<sup>152,163</sup>

Por otra parte, se analizó en estudios cadavéricos la morfología vascular en cortes coronales.<sup>163</sup> La sustancia blanca y la corteza cerebral presentaron una forma plana, a diferencia de la observada en la matriz germinal, donde fue ovalada.<sup>163</sup> Esta característica morfológica supondría un patrón de inmadurez vascular.<sup>163</sup>

La rápida neovascularización observada durante este período de vida, se asocia a una elevada concentración de vasos inmaduros, los cuales se caracterizan por una limitada capacidad de adaptación a los cambios bruscos de FSC, PA o en la concentración de gases sanguíneos.<sup>140,152,163</sup>

- Alteración estructural de la lámina basal vascular cerebral

La lámina basal vascular cerebral presenta, en su conformación, elementos propios del tejido conectivo que tienen diferentes roles primordiales como son la proliferación y diferenciación celular, estabilidad estructural, al mismo que tiempo proporcionan un

mecanismo de barrera microvascular.<sup>140,165</sup> Estos elementos son numerosos, destacando la laminina, colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Se ha relacionado la disminución de los depósitos de laminina a nivel de la membrana basal, al igual que la disminución del tipo de uniones intercelulares denominadas uniones estrechas, como posibles factores predisponentes de HIV en los RNPT de muy bajo peso.<sup>140,165</sup>

- Alteración en la maduración de los podocitos astrocitarios

Los astrocitos presentan una prolongación citoplasmática conocida como *endfeet* o podocitos, en contacto con la vasculatura cerebral, ejerciendo una doble función. Por un lado, sirve como elemento constitutivo de la barrera hematoencefálica (BHE);<sup>152</sup> por otra parte, constituye un soporte estructural de los vasos.<sup>152</sup> Cuando la HIV alcanza la suficiente cuantía, se produce una dehiscencia del epéndima ventricular, extendiendo la hemorragia, transformándose en periventricular-intraventricular.<sup>163</sup>

Estudios inmunohistoquímicos basados en la detección de marcadores gliales (como la proteína gliofibrilar ácida-PGFA y la aquaporina-4), y vasculares (como es la laminina), han determinado que la densidad de podocitos es similar en todo el encéfalo, independientemente de la edad gestacional. Por otra parte, la diferenciación de los mismos a nivel de la matriz germinal, es menor en comparación con el resto del encéfalo, manifestándose por la presencia de una PGFA, menos concentrada a pesar de presentar aquaporina-4 similar a la observada en las demás localizaciones.<sup>164</sup> Este hallazgo, también ha sido mencionado como un posible marcador de fragilidad con potencial riesgo de hemorragia secundaria.<sup>164</sup>

- Otros factores estudiados

Existen diferentes mecanismos muy relevantes implicados en lo que respecta a la regulación del FSC durante el desarrollo cerebral, como son la expresión de enzimas ciclooxigenasa (COX) y la posterior producción de prostaglandina (PGD).<sup>166,167</sup> La PGD promueve la producción y liberación de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y Angiopoyetina-II, potentes factores angiogénicos.<sup>152,168-170</sup> Estos, disminuyen en las horas posteriores al parto, pudiendo ser ésta una explicación a porqué disminuye la incidencia de HIV con la edad gestacional.<sup>152</sup>



Una de las isoformas de la COX (COX-2), se expresa de forma inducida en situaciones de hipoxia, hipotensión arterial y frente a la presencia de factores de crecimiento, como son las interleucinas, conocidas por estar involucradas en procesos inflamatorios,<sup>169-171</sup> al igual que las citocinas y el óxido nítrico.<sup>140,168,169,172</sup>

Por otra parte, la microglía reacciona frente a la hipoxia, liberando radicales libres, conocidos por producir daño endotelial, alterar la hemostasia y aumentar el metabolismo anaerobio, cuando no son aclarados adecuadamente.<sup>173,174</sup> El SNC en los RNPT de muy bajo peso es más susceptible al daño ligado a los radicales libres de O<sub>2</sub> por inmadurez en el sistema de aclaramiento del mismo.<sup>140</sup>

Como consecuencia de estas alteraciones, ante cambios abruptos de PA (principalmente hipotensión);<sup>175</sup> en situaciones de concentración de **gases arteriales** (hipoxemia e hipercapnia),<sup>167</sup> o cambios en el **pH sanguíneo** (acidosis), se produce un aumento considerable del FSC,<sup>167,175,176</sup> favoreciendo la hemorragia;<sup>140</sup> primero en la matriz germinal y a continuación, con extensión hacia el sistema ventricular.<sup>140</sup>

#### 4.5 Medidas preventivas de la hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino

Las medidas terapéuticas ensayadas con el fin de prevenir la HIV en RNPT de muy bajo peso, tienen como principal objetivo intentar regular y controlar el FSC.<sup>142,177,178</sup> Entre las alternativas mas estudiadas destacan:

##### **- Fenobarbital**

Por sus características de estabilizar la PA y, potencialmente proteger frente a los radicales libres de O<sub>2</sub>.<sup>177</sup> Diferentes estudios no observaron diferencias estadísticamente significativas que hagan suponer una clara protección frente a la HIV,<sup>177,178</sup> incluso algunos estudios mencionan un potencial aumento del riesgo de HIV, además de precisar posteriormente ventilación mecánica.<sup>177,178</sup>

##### **- Factor VII activado**

Inicialmente empleado como agente hemostático en pacientes con hemofilia,<sup>179</sup> a continuación su uso se ha extendido a otras patologías.<sup>140</sup> Se ha propuesto su empleo en la prevención de la HIV en RNPT,<sup>180</sup> ya que el mismo precisa de la exposición, por un lado del factor tisular y, por el otro, de las plaquetas activadas para finalmente promover su efecto protrombótico, el cual quedaría restringido al sitio lesionado.<sup>140</sup>

Se propuso su administración tras el inicio de la HIV, promoviendo la coagulación periventricular, sin que esto desencadene situaciones de hipercoagulabilidad.<sup>180</sup> Ésta es una teoría explicativa de un potencial tratamiento, aunque estudios más concluyentes son necesarios para confirmar su utilidad y seguridad.<sup>140</sup>

##### **- Ibuprofeno:**

La administración endovenosa, basada en la experiencia con animales, demostró características preventivas en la regularización del FSC, particularmente su autorregulación.<sup>151,181</sup> Al ser comparada con la indometacina en sus características preventivas, fueron similares con respecto a la prevención del ductus arterioso persistente, pero menos efectiva en la prevención de HIV.<sup>140,149,151,181,182</sup>

##### **- Indometacina:**

Se emplea en los RNPT para prevenir el ductus arterioso persistente, disminuyendo la necesidad de intervención quirúrgica para su cierre;<sup>153,183,184</sup> igualmente,

previene la ocurrencia de estadios severos de HIV.<sup>140</sup> Coincidiendo con las observaciones clínicas y experimentales, tanto la incidencia como la severidad de la HIV, se ven disminuidas con la administración de indometacina.<sup>183,185</sup> Sin embargo, los efectos beneficiosos a largo plazo, son algo más controvertidos.<sup>140,183</sup> La prevención de la HIV se produciría por un mecanismo doble. Por un lado, por el efecto sobre el FSC; por el otro, por promover la maduración de la membrana basal.<sup>167,175,176,179,186</sup>

#### 4.6 Empleo de la indometacina en la prevención de hemorragia intraventricular en los recién nacido pretérmino

##### 4.6.1 Consideraciones generales

La indometacina es un ácido orgánico débil derivado del ácido acético indol metilado, considerado un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).<sup>187</sup> Este fármaco cuenta con diferentes usos terapéuticos autorizados, destacando el analgésico, antipirético y antiinflamatorio.<sup>188</sup>

##### 4.6.2 Mecanismo de acción de la indometacina

El mecanismo responsable por el cual la indometacina previene los grados mas severos de HIV en RNPT no está en la actualidad del todo esclarecido.<sup>189</sup> A pesar de ello, diferentes hipótesis se han propuesto.

El mecanismo de acción principal se basa en la capacidad de inhibición reversible e inespecífica de ambas isoformas de la enzima COX.<sup>153,188,190</sup> La COX-1, considerada constitutiva, se encuentra presente en la mayoría de los tejidos del organismo; la COX-2, inducible, suele manifestarse en respuesta al daño tisular o inflamación.<sup>153,188,190</sup> Secundariamente a la inhibición de las COXs, se produce una disminución indirecta en la síntesis de PGD a partir del ácido araquidónico.<sup>153</sup> De esto se desprende que, tanto los efectos terapéuticos como los adversos, tengan relación con el descenso de PGD.<sup>153,190</sup>

Los efectos cerebrovasculares asociados a la indometacina son en parte debidos a su potente efecto vasoconstrictor, el cual disminuye el FSC a la vez que atenúa la respuesta vasomotora frente a la hipercapnia, disminuyendo la reactividad vascular frente al CO<sub>2</sub>.<sup>191,192</sup> Esta propiedad vasoconstrictora llevó a utilizar este fármaco para el tratamiento de la hipertensión intracraneal, pero debido a la alta sospecha de potencial isquemia cerebral, no prosperó su recomendación con este fin.<sup>193,194</sup>

En estudios experimentales se comprobó la capacidad de la indometacina para inhibir la vasodilatación cerebral, por medio de un efecto vasoconstrictor neurogénico;<sup>188,191,195</sup> además, cuenta con la particularidad de inhibir la vasodilatación mediada por óxido nítrico.<sup>195</sup> Adicionalmente, se ha descrito un rol activo de la indometacina en el aclaramiento de radicales libres, por su capacidad de disminuir o atenuar el estrés oxidativo cerebral asociado a los mismos.<sup>196</sup>

#### 4.6.3 Efectos clínicos de la indometacina

La administración de indometacina a bajas dosis en los RNPT de muy bajo peso, ha demostrado características neuroprotectoras como son:

- Disminuir los incrementos abruptos del FSC de manera temporal, con posterior recuperación de los valores basales, frente a un cuadro de hipoxia-hipercapnia.<sup>167,185,189,197-199</sup>
- Ampliar el rango de autorregulación del FSC, especialmente frente a situaciones de elevada PPC, como es la hipoxia severa asociada en los RNPT.<sup>175</sup>
- Aumentar la resistencia vascular cerebral, sin afectar la función cardíaca.<sup>199</sup>
- Favorecer la maduración estructural de los vasos involucrados en la matriz germinal periventricular, por depósito de laminina y colágeno.<sup>186</sup>
- Disminuir la permeabilidad a nivel de la BHE.<sup>200</sup>
- Prevenir la formación de radicales libres de oxígeno, como es el anión superóxido, conocido por contribuir en los daños asociado a los mecanismos de reperfusión.<sup>171</sup>

El momento óptimo de iniciar la administración de la indometacina con el objetivo de prevenir grados severos de HIV en los RNPT es variable;<sup>153,183,185</sup> desde inmediatamente tras el parto,<sup>183</sup> hasta el período comprendido entre 6-12 horas posterior al mismo.<sup>153,185</sup> Indistintamente de la metodología empleada, se determinó una disminución de la frecuencia de HIV severas con su empleo.<sup>153</sup>

#### 4.6.4 Farmacocinética y farmacodinámica de la indometacina

La indometacina se caracteriza por presentar un comportamiento lineal en cuanto a su farmacocinética, donde la concentración plasmática y el área bajo la curva, son proporcionales a la dosis administrada.<sup>188</sup> De manera análoga, la vida media y el aclaramiento plasmático y renal, son dosis-dependiente.<sup>188</sup>

Con respecto a la distribución seguida por este fármaco, al ser un ácido orgánico débil muy liposoluble, un 90% circula estrechamente ligado a proteínas plasmáticas y solo el 10% circula libre en plasma.<sup>201,202</sup> La alta adherencia con las proteínas plasmáticas, puede afectar o interactuar con otros fármacos también ligados a este tipo de distribución.<sup>188</sup>

Los AINEs atraviesan la BHE siguiendo una cinética lineal.<sup>203</sup> Al encontrarse intensamente adherido a las proteínas de transporte plasmáticas, sólo la fracción que circula libre se encuentra disponible para atravesar la BHE.<sup>188,202,203</sup> Tras su administración inicial, las concentraciones plasmáticas superan a las observadas a nivel del LCR; transcurridas dos horas, se invierten las concentraciones iniciales, siendo superior a nivel del LCR.<sup>202</sup> La situación de integridad y permeabilidad de la BHE juegan un rol capital en este proceso.<sup>188</sup>

El aclaramiento plasmático de la indometacina sigue una curva bifásica.<sup>188,204</sup> Un pico inicial, con una vida media de aproximadamente una hora; una segunda fase, con una vida media variable de 2.6-11.2 horas.<sup>188</sup> Esta variabilidad suele deberse a diferencias observadas entre individuos a nivel de la circulación enterohepática.<sup>188,204</sup> La indometacina se metaboliza a nivel hepático principalmente a través de conjugación con ácido glucurónico.<sup>188,204</sup> Los metabolitos que surgen de este proceso son inactivos y son eliminados por orina y heces en un 60 y 30%, respectivamente.<sup>188,204</sup> En menor medida son depurados por vía biliar.<sup>204</sup>

#### 4.6.5 Efectos Adversos asociados a la indometacina

Aproximadamente 30-60% de los pacientes que toman habitualmente este fármaco experimentan alguno de sus efectos adversos mas conocidos, llevando a una abandono del mismo en hasta el 10-20%.<sup>204</sup> La mayoría de las reacciones adversas registradas asociadas a la indometacina son de tipo dosis dependiente.<sup>188,204</sup> Las más frecuentemente mencionadas son cefaleas, con hasta un 10% de presentación y con una clara relación dosis dependiente.<sup>188</sup> Las gastrointestinales abarcan entre el 3 y el 9%, principalmente representado por diarrea, estreñimiento y dolor abdominal difuso.<sup>188</sup>

Con respecto a su uso en la prevención de grados severos de HIV en RNPT de muy bajo peso, entre sus ventajas sobre otros fármacos utilizados con el mismo fin,<sup>140,151,177,178,181</sup> cuenta con la particularidad de que su empleo en bajas dosis no trae aparejado posibles efectos adversos relacionados con su propiedad vasoconstrictora, como son la insuficiencia renal aguda, hemorragia digestiva baja o enterocolitis necrotizante.<sup>154</sup>

## **Objetivos y Justificación del Trabajo**

## **1. Hipótesis conceptual**

La alteración en la propiedad de autorregulación cerebral vascular y su capacidad de adaptación, tanto a nivel capilar como de vasos anómalos, ha sido descrita en diferentes enfermedades que afectan al SNC, como son las MAVc y la HIV del RNPT. En estas enfermedades, los vasos cerebrales se encuentran afectados, sea por inmadurez en el desarrollo o por pérdida de una capacidad adaptativa. Como resultado final, son incapaces de responder de forma adecuada a cambios abruptos en la PA sistémica, repercutiendo también en las PICs, como así también en la PPC. Estos mecanismos han sido estudiados y expuestos como probable mecanismo fisiopatogénico primario en el desarrollo del FRPPCN, con el potencial riesgo de desarrollo secundario de edema y procesos hemorrágicos o HIV, en el tratamiento de las MAVc y en los RNPT de bajo peso, respectivamente. En este contexto, diversos estudios han demostrado la utilidad de la administración de indometacina a dosis bajas en la prevención del desarrollo de grados severos de hemorragia peri e intraventricular en prematuros de muy bajo peso.

### 1.2 Hipótesis Operativa - Justificación del Trabajo

Dadas las similitudes fisiopatogénicas descritas entre el FRPPCN y la HIV del prematuro, nos cuestionamos la utilidad de la indometacina en la prevención del primero dados los resultados obtenidos en la prevención de grados severos de la segunda.

### 1.3 Objetivos específicos

Los objetivos específicos de esta tesis doctoral podemos desglosarlos en dos apartados, los cuales fueron desarrollados en etapas consecutivas.

#### - Primer objetivo

Desarrollar, validar y contrastar con la literatura, un modelo experimental animal reproducible de hipoperfusión cerebral crónica-reperfusión, capaz de emular los cambios hemodinámicos, en la permeabilidad de la BHE e histológicos primarios, observados en el FRPPCN, tras la obliteración de las MAVs intracraneales.



- Segundo objetivo

Tras comprobarse la fiabilidad y utilidad del modelo animal desarrollado como parte del primer objetivo, se propuso:

- Estudiar la utilidad de la indometacina como medida neuroprotectora en la prevención del desarrollo de los mecanismos fisiopatogénicos primarios implicados en el posterior desarrollo de la FRPPCN, tras la obliteración de las MAVs intracraneales.
- De comprobarse una respuesta neuroprotectora de la indometacina frente a los mecanismos fisiopatogénicos primarios relacionados con el FRPPCN, conocer si ésta es dependiente de la dosis administrada.

# **Material y Métodos**

Las actividades que fueron llevadas a cabo durante el desarrollo de esta tesis doctoral contaron con el soporte del Instituto de Salud Carlos III, formando parte de un proyecto público de investigación (Convocatoria 2012. Referencia: PI 12/02901). Para poder llevar a cabo el empleo de animales de laboratorio, el diseño experimental de cada etapa (primer y segundo objetivo), al igual que su posterior desarrollo y evaluación, contaron con la aprobación del comité Ético de Bienestar y Salud animal (CEBA 16/2012), siguiendo la normativa europea que regula la investigación animal (2010/63/UE).

## **1. Primer objetivo**

Desarrollo de un modelo animal experimental de hipoperfusión cerebral crónica - reperusión reproducible, capaz de emular los mecanismos fisiopatogénicos primarios asociados al FRPPCN tras la obliteración-resección de una MAVc.

### 1.1 Marco y sujetos de estudio

Esta primera etapa consistió en un estudio de cohortes, llevado a cabo durante un total de 60 días, empleándose ratas macho tipo Wistar con un peso inicial de entre 200 y 350 g. Los animales fueron distribuidos en 2 grupos (estudio-experimental y control), contando cada cohorte con 10 animales. Se emplearon por tanto un total de 20 animales para el desarrollo de este primer objetivo.

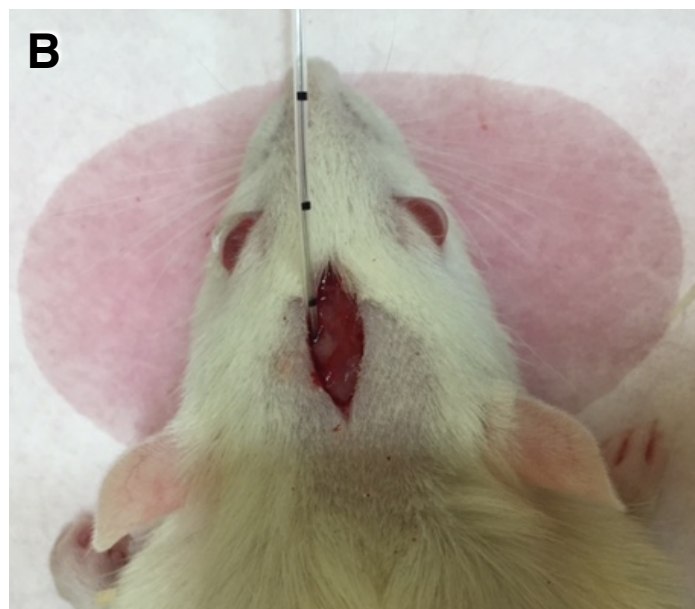
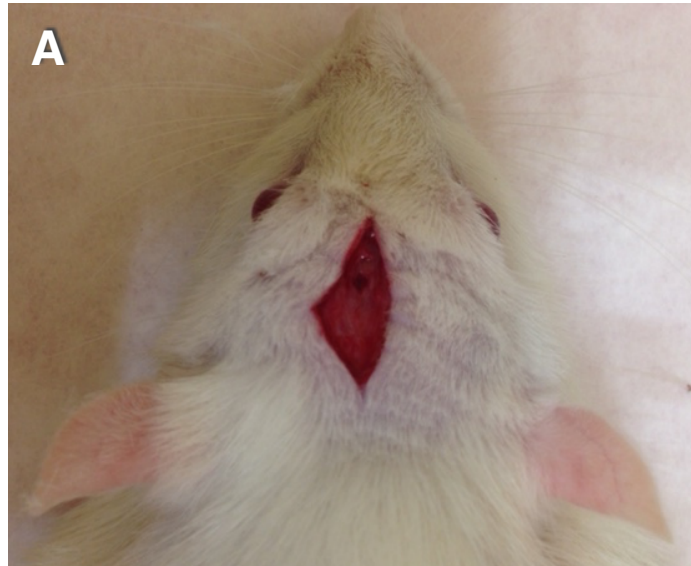
### 1.2 Modelo experimental animal

#### 1.2.1 Grupo estudio

El inicio del modelo experimental, al que se denominó “*día 0*”, consistió en el desarrollo de un conjunto de procedimientos quirúrgicos y registro de diferentes variables constitucionales y hemodinámicas. Las intervenciones fueron desarrolladas bajo anestesia general, utilizando ketamina IM 75 mg/kg y xilazina 12 mg/kg. Con el fin de evitar el sufrimiento animal, se asoció a una dosis de rescate de 1/3 de la dosis basal previa, cuando se valoró necesario.

El procedimiento quirúrgico fue subdividido en dos partes consecutivas: *menor-inicial* y *mayor-final*. El procedimiento *inicial*, consistió en la realización de una trepanación

seguida de durotomía en el hemicráneo izquierdo, con una localización posterior con respecto a la sutura coronal (Fig. 7 A). Este procedimiento permitió la medición de la PIC mediante un sensor específico para dicha función (Fig.7 B-C).



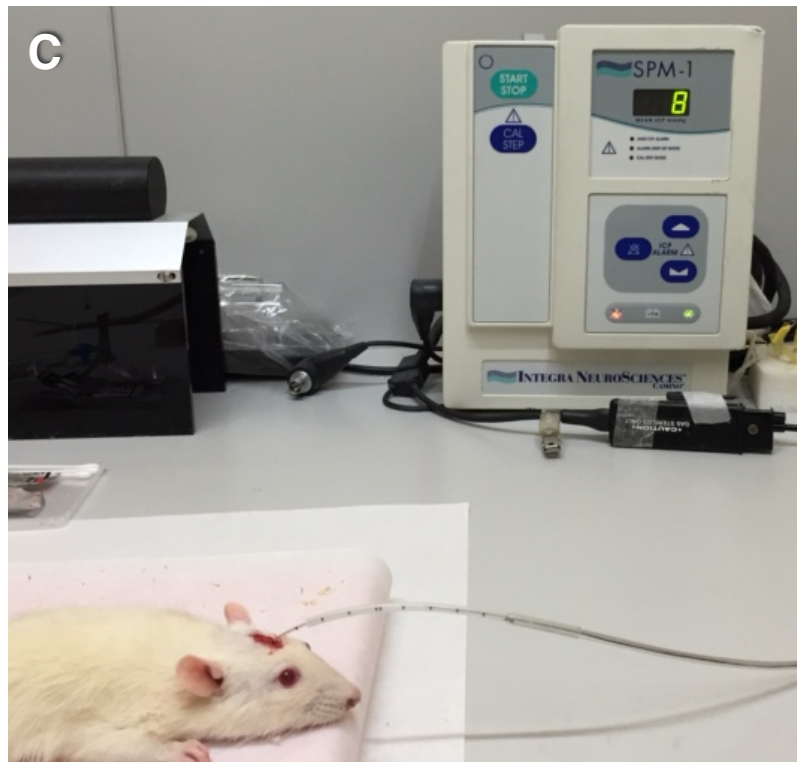


Fig. 7. Procedimiento quirúrgico inicial A. Trepanación hemicráneo izquierdo. B. Sensor intraparenquimatoso posicionado. C. Registro de la PIC.

A continuación, se llevó a cabo el procedimiento *mayor*, el cual consistió en la realización de un abordaje cervical anterior en línea media y creación de una FAV término-lateral extracraneal, utilizando técnicas microquirúrgicas. La FAV se extendió entre el extremo rostral de la vena yugular externa (VYE) izquierda y la cara lateral de la arteria carótida común (ACC) ipsilateral (Fig. 8 A), utilizando para dicho fin una sutura de tipo discontinua con monofilamento 10/0 (Fig. 8 B-C). Las venas tributarias a la VYE y sin relación a la circulación intracraneal fueron coaguladas. Asimismo, ambas arterias carótidas externas (ACEs) fueron ligadas con sutura monofilamento 6/0.

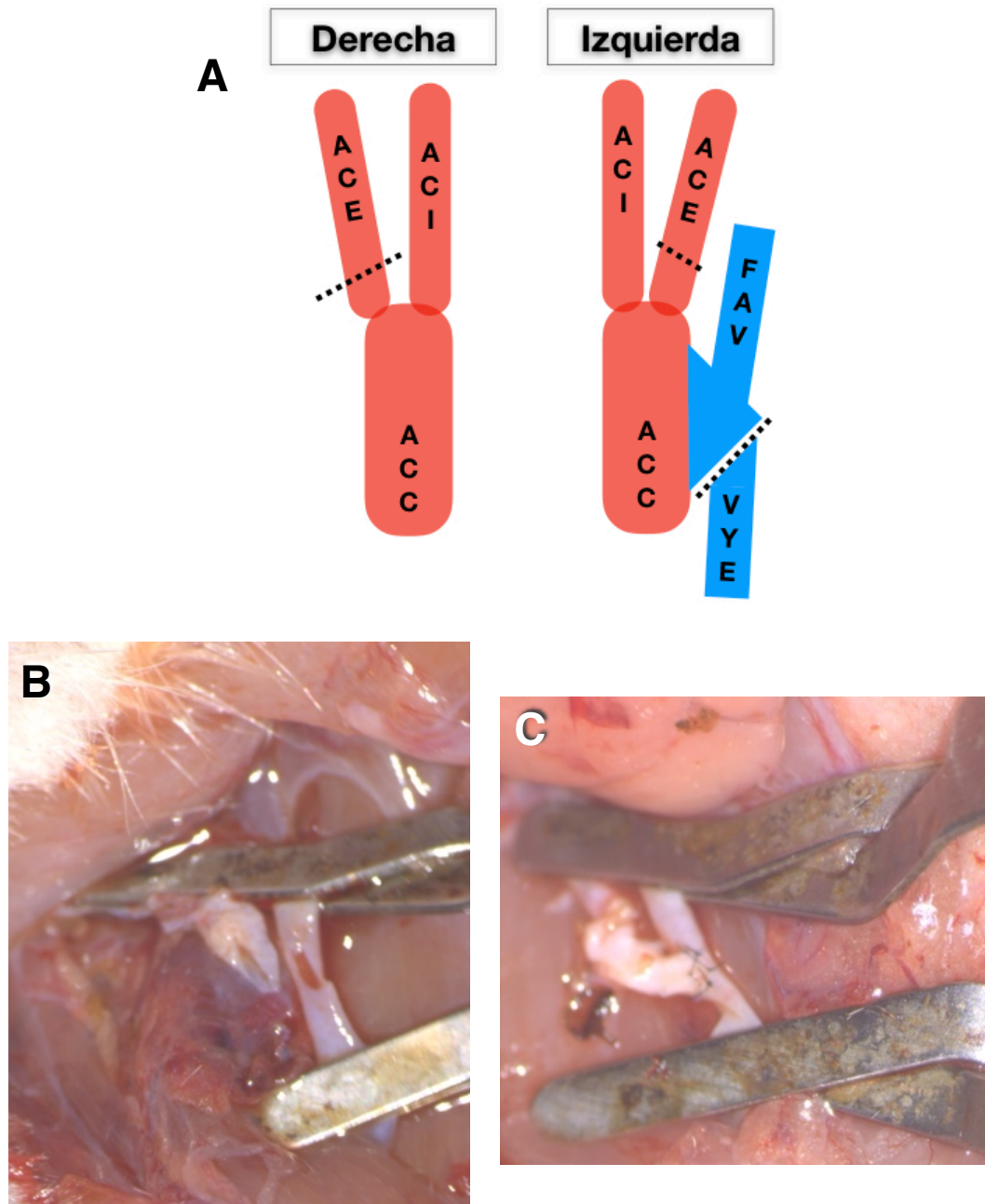


Fig. 8. Procedimiento quirúrgico *mayor* en el grupo estudio A. Representación gráfica del procedimiento *mayor*, que consistió en el desarrollo de una FAV término-lateral entre la ACC izquierda y el extremo rostral de la VYE ipsilateral; también implicó el cierre bilateral de las ACEs. B.Exposición de la pared lateral de la ACC y del extremo rostral de la VYE. C. FAV término-lateral izquierda, tras culminar la microanastomosis, previo a la retirada de los *clamps* vasculares.

Al finalizar la micro-anastomosis y tras retirar los clamps vasculares, se comprobó la permeabilidad y viabilidad del proceso fistuloso creado, con la asistencia de un dispositivo de ultrasonido - doppler (Fig. 9). De manera análoga al comienzo del procedimiento, variables constitucionales y hemodinámicas fueron registradas para su posterior análisis.



Fig. 9. Sonda y amplificador de ultrasonido, empleado para comprobar la permeabilidad de la FAV (Mizuho 20Hz Surgical Doppler System; Mizuho Medical Corporation, Tokyo, Japan).

Finalizado el procedimiento quirúrgico *mayor*, las heridas craneal y cervical, fueron reparadas a través de sutura discontinua con seda 3/0.

#### 1.2.2 Grupo control

El grupo control, al igual que el grupo estudio, se encontró constituido por 10 animales. El *día 0*, se realizó un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general, siguiendo el mismo esquema anestésico planteado en el grupo estudio.

La intervención quirúrgica propiamente dicha fue subdividida en un procedimiento *menor* seguida de uno *mayor*. El inicial o *menor*, al igual que en el grupo estudio, consistió en la realización de una trepanación seguida de durotomía en hemicráneo izquierdo, posibilitando la medición de la PIC. A continuación, se llevó a cabo lo que denominamos procedimiento quirúrgico *mayor* del grupo control. El mismo consistió en realizar un abordaje cervical anterior en línea media y posteriormente, bajo disección microquirúrgica, se ligaron ambas arterias carótidas externas, utilizando para ello suturas monofilamento 6/0 (Fig. 10).

Las heridas cráneo-cervicales fueron reparadas mediante sutura discontinua, empleando seda 3/0. De manera análoga al grupo estudio, se midieron y fueron registradas variables constitucionales y hemodinámicas, antes y después del procedimiento quirúrgico *mayor*, para su posterior análisis.

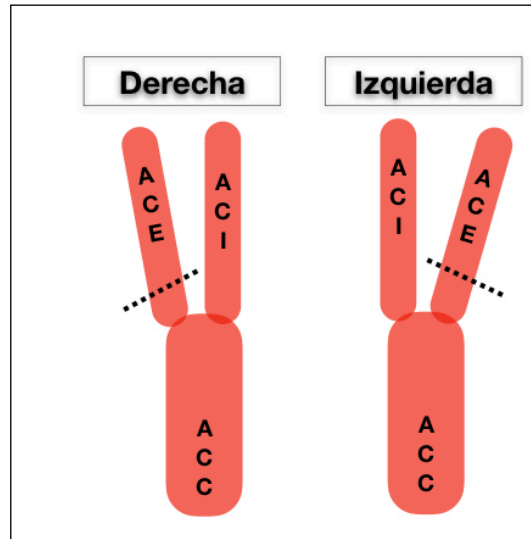


Fig. 10. Procedimiento quirúrgico *mayor* del grupo control. Éste consistió en ligar ambas ACEs, a través de un abordaje cervical en línea media anterior.



### 1.3 Variables de estudio

El establecimiento de una situación de hipoperfusión cerebral crónica-reperfusión, y el desarrollo de mecanismos primarios en relación a la fisiopatogenia conocida del FRPPCN se evaluó mediante la valoración, registro y posterior análisis de variables constitucionales (peso y temperatura corporal), y hemodinámicas (PAM, PIC y PPC). Con el mismo fin, también fue valorada la situación de integridad de la BHE, al igual que se procedió a análisis histológicos del parénquima cerebral.

#### 1.3.1 Variables constitucionales-hemodinámicas

La medición y registro de estas variables para posterior análisis se realizó en todos los animales de ambas cohortes, bajo anestesia general, en el *día 0* (antes y después del procedimiento *mayor* de ambas cohortes), y en los *días 7 y 60* del estudio.

Todos los animales fueron pesados en 3 ocasiones durante el estudio, empleando una báscula diseñada con dicho fin (PanLab Harvard apparatus, Barcelona, Spain); previamente a realizar el procedimiento quirúrgico el *día 0*, y como primera medida en los *días 7 y 60*.

Para llevar a cabo la medición de la PAM y la frecuencia cardíaca (FC) se utilizó un dispositivo de medición no invasivo (PanLab Harvard apparatus, Barcelona, Spain); para la medición de la PIC se empleó un sensor intracraneal - intraparenquimatoso (Camino intraparenchymal sensor; Integra, New Jersey, USA). La PPC fue calculada siguiendo la fórmula:

$$\text{PPC} = \text{PAM} - \text{PIC}$$

La permeabilidad de la FAV fue comprobada con la asistencia de un dispositivo Doppler. La valoración de la viabilidad del proceso creado fue directa (*días 0 y 60*).

### 1.3.2 Evaluación de la integridad de la barrera hematoencefálica

Para el estudio de la integridad de la BHE se emplearon 5 animales en cada cohorte. Así, el *día final* del experimento (*día 60*) se procedió bajo anestesia general, empleando el esquema anestésico expuesto con anterioridad, a la oclusión de la FAV durante 60 minutos en el grupo de estudio, con el fin de emular la reperusión del tejido teóricamente hipoperfundido durante los 60 días del experimento. Transcurrido este período de tiempo, se inyectó a nivel carotídeo un colorante orgánico (fluoresceína sódica -NaFl- al 10%, siendo la dosis empleada: 0,6 mL/kg). En el grupo control se procedió directamente a inyectar el colorante tras la disección cervical, dada la ausencia de FAV. Posteriormente, se realizó una toracotomía, con el objetivo de perfundir solución salina en el ventrículo izquierdo, hasta conseguir el total aclaramiento del colorante sódico del sistema circulatorio, comprobándose a nivel del ventrículo derecho.

El grado de extravasación de NaFl a nivel del tejido parenquimatoso cerebral, como expresión de permeabilidad en la BHE, permite conocer indirectamente su integridad. La valoración y estudio de la distribución seguida por el colorante permitió un análisis cualitativo de la afectación de la BHE.

Para obtener muestras de tejido cerebral que permitiese este análisis, se realizó una eutanasia por decapitación de todas las ratas perfundidas. El patrón de distribución seguido por el colorante sódico fue documentado y registrado fotográficamente.

### 1.3.3 Evaluación histológica

La evaluación histológica fue llevada a cabo en las 5 ratas restantes de cada grupo, mediante microscopía óptica. El *día final* del experimento (*día 60*), bajo anestesia general siguiendo las pautas previamente descritas, se procedió a la oclusión de la FAV en los animales del grupo *estudio*, durante 60 minutos para emular la reperusión cerebral como parte del FRPCCN. Posteriormente, ambas cohortes fueron sometidas a una toracotomía, lo que permitió la fijación de los tejidos mediante perfusión directa intracardíaca de una solución de paraformaldehído al 4% en buffer fosfato.

Con el fin de obtener material de estudio para posterior análisis, se procedió a la eutanasia por decapitación de todos los animales. Se obtuvieron muestras de tejido parenquimatoso sólo de territorio cerebral perfundido por circulación carotídea.

Las muestras obtenidas fueron incluidas en bloques de parafina, posteriormente tallados. Para el análisis, se emplearon cortes coronales con micrótopo (5 µm), y la tinción fue llevada a cabo utilizando la técnica de Hematoxilina/Eosina (H/E). Las muestras fueron analizadas por un especialista en Anatomía Patológica, siendo los hallazgos observados descritos, fotografiados y digitalizados.

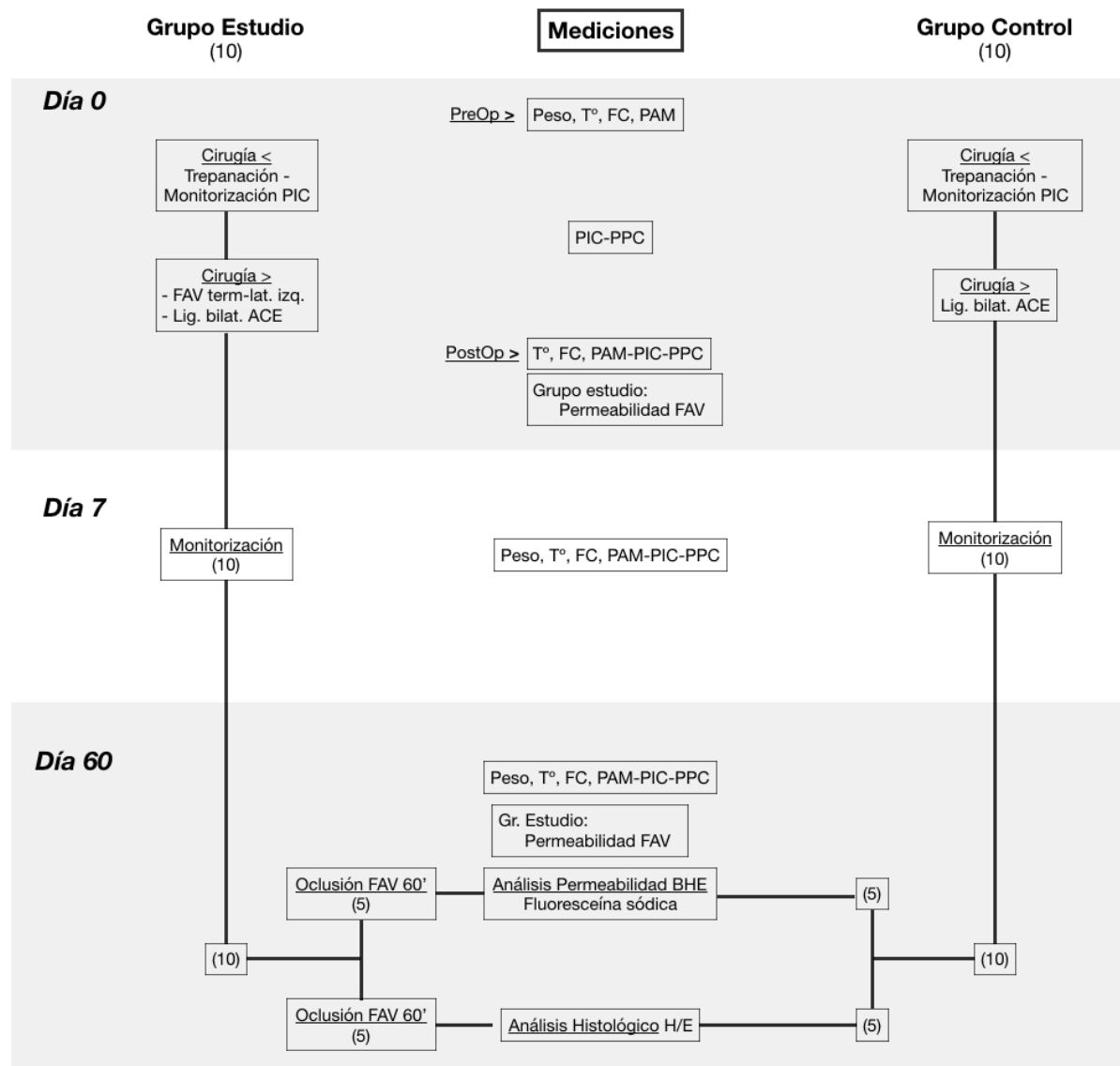


Diagrama de Flujo de los procedimientos quirúrgicos y mediciones llevadas a cabo en ambas cohortes, durante el desarrollo del primer objetivo de este estudio.

## **2. Segundo Objetivo**

Valoración de la utilidad de la indometacina en la prevención del desarrollo de los mecanismos primarios implicados en el posterior FRPPCN.

### 2.1 Marco y sujetos de estudio

En esta segunda etapa fueron necesarias un total de 30 ratas Wistar macho con un peso inicial de entre 200 y 350 g. Los animales fueron distribuidos en 5 cohortes de 6 animales cada una, dependiendo del tratamiento administrado.

El grupo de *estudio*, al cual fue administrado el tratamiento con indometacina, fue dividido en 4 subgrupos, dependiendo de la dosis total diaria de fármaco administrado. Al *grupo control*, el cual se mantuvo en condiciones equiparables al grupo *estudio* durante el desarrollo de este objetivo, se le administró solución fisiológica (SF - placebo), en lugar de indometacina. La administración del placebo se llevó a cabo empleando los mismos volúmenes y periodicidad que el establecido en los grupos *estudio*.

### 2.2 Modelo experimental animal

En todos los animales empleados en este segundo objetivo, independientemente de la cohorte asignada, el *día 0* - inicial, se realizó un procedimiento quirúrgico, bajo anestesia general, subdividido en dos partes consecutivas; *menor-inicial* y *mayor-final*. El procedimiento *inicial*, abarcó la realización de una trepanación-durotomía en el hemicráneo izquierdo, e implantación de un sensor para el registro de la PIC. El procedimiento *mayor* consistió en la realización de una FAV izquierda término-lateral VYE-ACC, análoga a la descrita en el primer objetivo.

Durante el desarrollo del procedimiento quirúrgico, y en diferentes momentos durante el desarrollo de este segundo objetivo, fueron registradas variables constitucionales y hemodinámicas. La permeabilidad de la FAV fue comprobada con asistencia de dispositivo doppler.

El día *final* (día 60), coincidiendo con la finalización de esta segunda etapa experimental, se procedió a realizar eutanasia por decapitación de todos los animales involucrados en este segundo objetivo. En los 60 minutos previos al deceso, con el fin de

emular el efecto de reperfusión del FRPPCN, se procedió al cierre de la FAV mediante una ligadura.

A continuación, con el objetivo de conocer la integridad de la BHE, se emplearon 3 animales de cada subgrupo *estudio* y la mitad de las ratas de la cohorte *control*. Se adoptó la misma metodología empleada para dicho fin durante el desarrollo del primer objetivo, por lo que los animales fueron perfundidos a nivel carotídeo empleando el mismo colorante orgánico (NaFl al 10% - 0,6 mL/kg), con posterior aclaramiento total del sistema circulatorio.

Durante el mismo período, en los animales restantes de ambas cohortes se procedió a una fijación de los tejidos de interés, empleando la misma técnica desarrollada durante el primer objetivo (toracotomía y perfusión intracardiaca de paraformaldehído 4% en buffer fosfato). Las muestras cerebrales obtenidas fueron incluidas en bloques de parafina, empleándose cortes coronales teñidos con técnica H/E, como ya se ha descrito previamente.

### 2.2.1 Grupo estudio

El grupo de estudio fue subdividido en 4 subgrupos conformado por 6 animales cada uno. La división en categorías, obedeció a la premisa de administrar diferentes dosis de indometacina (Fig. 11). La categorización de los grupos fue denominada en orden ascendente de acuerdo a la dosis progresiva-creciente administrada. La dosis total diaria fue calculada de acuerdo al peso de cada animal, y fue administrada en una dosis única diaria.

La inoculación de indometacina fue realizada por vía parenteral (subcutánea), en el muslo de los roedores. Se aplicaron un total de 3 dosis por animal, comenzando con la primera dosis el día 57, siendo la última dosis administrada 24 horas antes del sacrificio del animal. Todos los animales fueron evaluados en cuanto a sus variables constitucionales, hemodinámicas, permeabilidad de la BHE, y análisis histológicos que se detallarán a continuación.

| Subgrupos Cohorte Estudio | Dosis total diaria administrada |
|---------------------------|---------------------------------|
| 1                         | 0.5 mg/kg                       |
| 2                         | 1 mg/kg                         |
| 3                         | 2 mg/kg                         |
| 4                         | 4 mg/kg                         |

Fig. 11. Cohorte estudio clasificada en subgrupos, en función de la dosis de indometacina administrada.

### 2.2.1 Grupo control

El grupo de control se conformó por 6 ratas. Los animales de esta cohorte fueron inoculados con SF (concentración 0.9%), por vía parenteral-subcutánea, en el muslo de los roedores. Se aplicaron un total de 3 dosis por animal, comenzando con la primera dosis el día 57, siendo la última dosis administrada el día 59 del experimento. El volumen total de SF y la periodicidad de administración de la misma coincidió en cantidades y tiempo con la indometacina administrada en el grupo estudio. Todos los animales fueron evaluados en cuenta a la permeabilidad de la BHE y se tomaron muestra corticales para estudio histológico de las mismas.

### 2.3 Variables de estudio

De manera análoga al objetivo 1, la permeabilidad de la FAV fue comprobada en todos los animales de ambas cohortes. Este procedimiento fue llevado a cabo en el postoperatorio inmediato y a los 60 días de esta fase experimental. Para dicho fin, se empleó nuevamente la asistencia de un dispositivo de monitorización vascular tipo doppler. Además, fueron registradas y analizadas variables constitucionales y hemodinámicas. Por otra parte, la integridad de la BHE al igual que la situación del parénquima cerebral, fue analizado.

#### 2.3.1 Variables constitucionales-hemodinámicas

Las mediciones y registro de estas variables para posterior análisis fueron llevadas a cabo en todos los animales de ambas cohortes. Los parámetros constitucionales propios e individuales de cada animal registrados fueron el peso (preoperatorio, 7 y 60 días), y la temperatura corporal (pre-postoperatorio, 7 y 60 días). Para realizar estas tareas, se emplearon los mismos procedimientos y dispositivos detallados en el primer objetivo.

Las variables hemodinámicas observadas en todas las ratas involucradas en esta segunda etapa experimental fueron: FC, PAM y PIC. La obtención de la información relativa a estas variables, fue obtenida siguiendo la misma metodología desarrollada durante el primer objetivo. De manera análoga a éste, el cálculo de la PPC se realizó en base a la PAM y la PIC. Todas las variables indicadas como hemodinámicas fueron observadas y registradas durante el pre y postoperatorio, a los 7 y 60 días.

### 2.3.2 Evaluación de la integridad de la barrera hematoencefálica

La permeabilidad de la BHE, relacionada con la integridad de la misma, fue evaluada cualitativamente en ambas cohortes, registrándose los hallazgos observados.

El *día final* del experimento (día 60) se emplearon 3 ratas por cada subgrupo de la cohorte *estudio* (12 animales correspondientes a la cohorte estudio), y 3 animales pertenecientes a la cohorte *control*. La distribución seguida por la NaFl a nivel del tejido parenquimatoso cerebral fue documentada a través de registro fotográfico.

### 2.3.3 Evaluación histológica parénquima cerebral

La evaluación histológica fue llevada a cabo en los 3 animales restantes de cada subgrupo de la cohorte estudio (12 ratas), y los 3 correspondientes a la cohorte control.

Las muestras fueron evaluadas por un especialista en Anatomía Patológica, empleando cortes coronales teñidos con técnica de H/E y microscopía óptica. Las observaciones y hallazgos realizados fueron fotografiados y digitalizados.

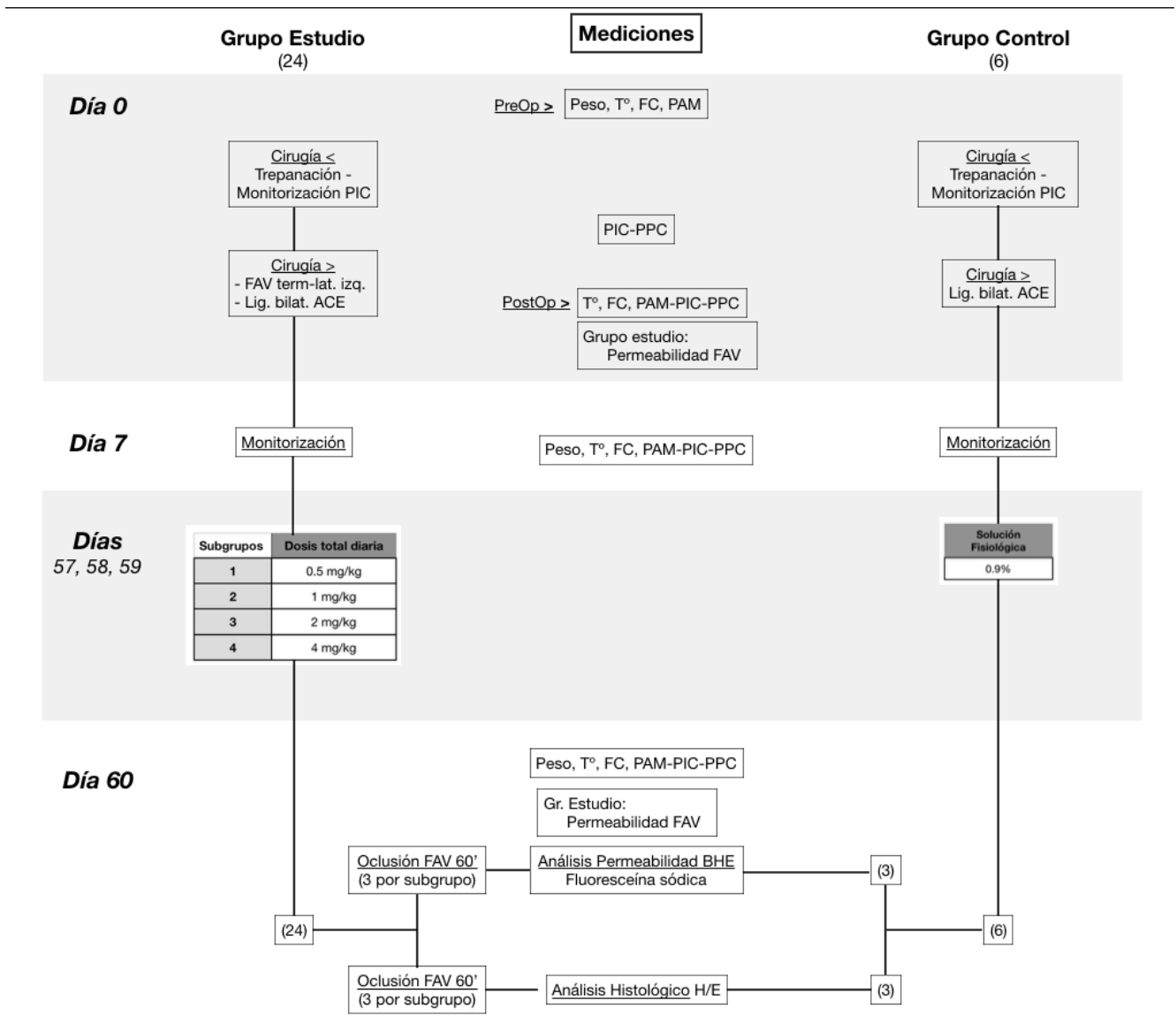


Diagrama de Flujo de los procedimientos quirúrgicos y mediciones llevadas a cabo en ambas cohortes durante el desarrollo del segundo objetivo de este estudio.



### 3. Análisis estadístico

#### 3.1 Recogida y almacenamiento de los datos cuantitativos

La recolección de la información cuantitativa fue realizada de manera prospectiva en un formulario individualizado para cada animal diseñado con dicho fin (Fig. 12). Los datos obtenidos y reflejados en dichos formularios fueron transferidos a una base de datos (Microsoft Office Excel 2013; Microsoft Corp., Redmond, WA), permitiendo su posterior análisis.

| Objetivo: 1-2                                  |               | Cohorte: |        | Nº Animal: |
|--|---------------|----------|--------|------------|
|  | Preoperatorio | Posop    | 7 días | 60 días    |
| <b>Peso</b><br>(gramos)                        |               |          |        |            |
| <b>Temp.</b><br>(°C)                           |               |          |        |            |
| <b>FC</b><br>(Latidos<br>cardiacos<br>por min) |               |          |        |            |
| <b>PAM</b><br>(mmHg)                           |               |          |        |            |
| <b>PIC</b><br>(mmHg)                           |               |          |        |            |
| <b>PPC</b><br>(mmHg)                           |               |          |        |            |

Fig. 12. Formulario de recogida de datos individual.

Para simplificar la comprensión de las observaciones realizadas, hemos organizado los resultados obtenidos de tal forma que el análisis estadístico descriptivo y su estudio analítico se encuentran agrupados para cada variable cuantitativa analizada.

El análisis estadístico se llevó a cabo empleando el paquete estadístico Stata v 15.1 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC), con la colaboración de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana.

### 3.2 Estudio estadístico descriptivo

La distribución de las variables se equiparó a una función asimétrica. Se realizó un análisis descriptivo de las mismas, empleando parámetros de tendencia central (mediana), y de dispersión (valores máximos y mínimos; percentiles 25 y 75).

Los resultados del análisis descriptivo de las diferentes variables fue comparado entre ambas cohortes, en el primer objetivo, y entre los diferentes subgrupos de estudio y la cohorte control, en el segundo objetivo.

Para facilitar la interpretación de los resultados, fueron empleados gráficos (polígonos de frecuencia). En éstos, podemos apreciar los valores que ha adoptado la variable de tendencia central analizada (mediana), en cada variable estudiada, a lo largo del tiempo.

### 3.3 Estudio estadístico analítico

En esta sección, se ha considerado la evolución de las diferentes variables analizadas a lo largo del tiempo, en un conjunto conformado por casos/estudio y controles. Como cada animal es evaluado varias veces a lo largo del tiempo, se han empleado modelos de regresión que tienen en cuenta la correlación existente entre los datos de un mismo animal. Para ello, se han obtenido los coeficientes para cada variable, empleando modelos mixtos de efectos aleatorio. Para facilitar la comprensión de la evolución de los distintos parámetros estudiados, se muestran además de los coeficientes de regresión, las predicciones lineales y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

# Resultados

## 1. Primer objetivo

Para poder llevar a cabo este objetivo con el número de animales establecido inicialmente (10 animales por cohorte), fueron necesarios 31 animales. Del total de roedores empleados, 11 fueron excluidos; 7 por presentar mortalidad temprana (en las primeras 48 horas del experimento), 2 en relación a mortalidad tardía (durante el período comprendido tras las 48 horas iniciales, y los 30 días). Los restantes animales que no fueron incluidos en el análisis (2 ratas), fue como consecuencia de presentar una FAV no permeable durante los diferentes controles preestablecidos (Tabla 6). El siguiente gráfico (Fig. 13) ilustra la distribución seguida por los animales durante el desarrollo de esta etapa.

| <b>Tabla 6. Mortalidad durante el desarrollo del objetivo 1.</b> |                              |                             |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| <b>Causas de muerte</b>  | <b>Mortalidad</b>            |                             |
|  | <b>Temprana (&lt; 48 hs)</b> | <b>Tardía ( 7- 30 días)</b> |
| 1. En relación a la anestesia                                    | 2                            | 1                           |
| 2. Hemorragia intraoperatoria masiva                             | 1                            | 0                           |
| 3. Caquexia severa   | 4                            | 1                           |

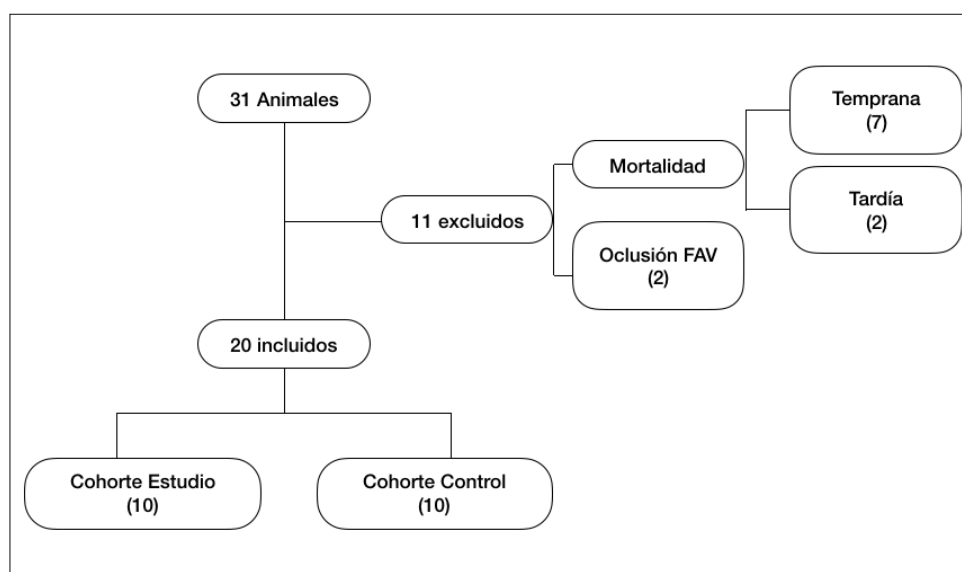


Fig. 13. Distribución seguida por los animales durante el desarrollo del primer objetivo.

## 1.1 Análisis de las variables constitucionales

## 1.1.1 Peso

## 1.1.1.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 7 - Fig. 14)

| Tabla 7. Objetivo 1: Estudio estadístico descriptivo: Variable <b>Peso (g)</b> |               |         |       |       |        |        |
|--|---------------|---------|-------|-------|--------|--------|
|  |               | Mediana | p25   | p75   | Mínimo | Máximo |
| <b>Grupo Control</b>   | Preoperatorio | 327.5   | 310   | 335   | 305    | 340    |
|  | 7 días        | 315     | 305   | 335   | 275    | 355    |
|  | 60 días       | 452.5   | 430   | 430   | 410    | 505    |
| <b>Grupo Casos (FAV)</b>   | Preoperatorio | 320     | 295   | 330   | 290    | 345    |
|  | 7 días        | 292.5   | 285   | 300   | 255    | 305    |
|  | 60 días       | 307.5   | 290   | 325   | 275    | 375    |
| <b>Total Casos+Controles</b>   | Preoperatorio | 320     | 307.5 | 332.5 | 290    | 345    |
|  | 7 días        | 305     | 290   | 315   | 255    | 355    |
|  | 60 días       | 392.5   | 307.5 | 452.5 | 275    | 505    |

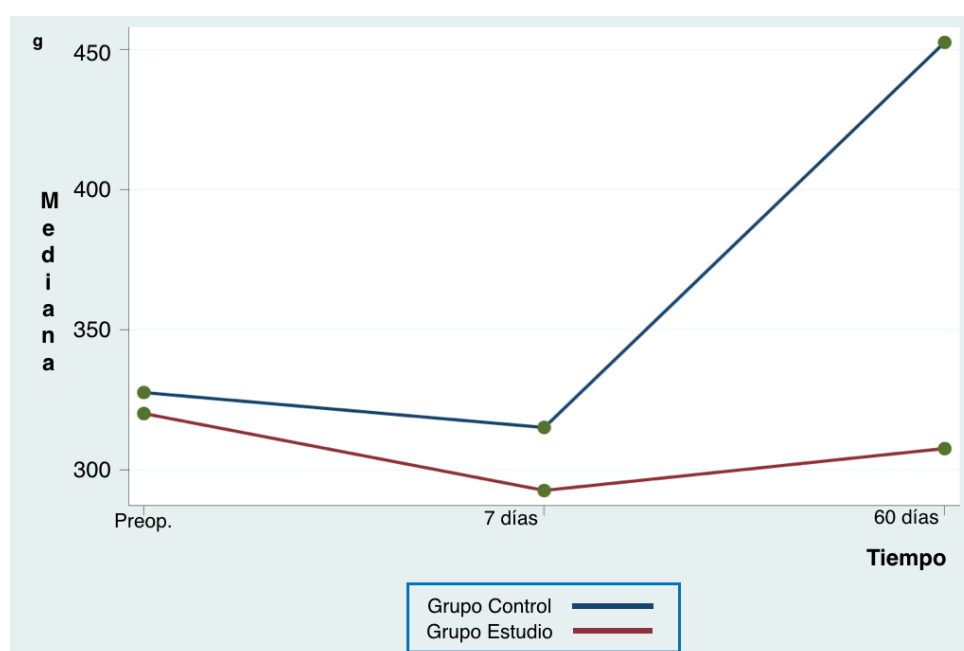


Fig. 14. Distribución del peso en ambas cohortes representado a través de su mediana, durante el desarrollo del primer objetivo.

## 1.1.1.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 8, Fig. 15)

| Tabla 8. <u>Objetivo 1</u> : Estudio estadístico analítico:        |                        |                              |             |                               |         |         |
|--|------------------------|------------------------------|-------------|-------------------------------|---------|---------|
| <u>Variable</u> <b>Peso</b> (g) - Modelo mixto de efecto aleatorio |                        |                              |             |                               |         |         |
| Grupo Casos-Controles  |                        |                              | Coeficiente | Intervalo de Confianza<br>95% |         | p-valor |
|  | Casos-Estudio<br>(FAV) | Preoperatorio                | -8.5        | -28.86                        | 11.86   | 0.413   |
|  |                        |                              |             |                               |         |         |
| Grupo Tiempo   |                        |                              |             |                               |         |         |
|  | Casos-Estudio<br>(FAV) | 7 días                       | -20.5       | -43.70                        | 2.70    | 0.083   |
|  |                        | 60 días                      | -133        | -156.20                       | -109.79 | 0.000   |
|  |                        |                              |             |                               |         |         |
| Constante<br>Controles   |                        | (categoría de<br>referencia) | 324         | 310                           | 338     |         |

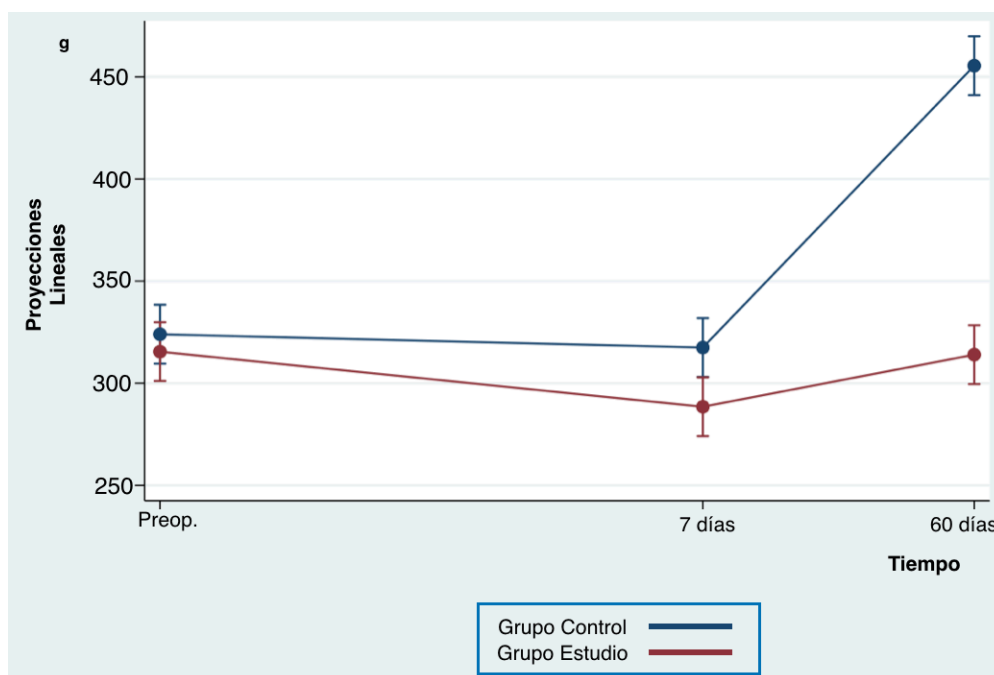


Fig. 15. Predicciones lineales de la variable *peso* ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En el comienzo del estudio, y previo a la realización del procedimiento quirúrgico, los animales del grupo de *estudio* presentaron un peso levemente superior al observado en el grupo *control*, sin alcanzar esta observación la significación estadística ( $p$  0.413)

Los animales del grupo de *estudio* se caracterizaron por presentar un cuadro de confusión y desorientación, principalmente en las primeras 24 horas tras el procedimiento quirúrgico (*día 0*), y durante la primera semana. A continuación, la intensidad de la clínica manifestada, disminuyó progresivamente hasta culminar el estudio. La afectación neurológica observada en la cohorte estudio se asoció con una característica dificultad presentada por los animales para alimentarse e hidratarse.

Al finalizar la experimentación, el grupo *control* presentó un peso oscilante entre los 410-505 g (mediana 452.5 g), frente al rango de 275-375 g (mediana 307.5 g) observado en el grupo *estudio*. Esta diferencia observada durante todo el estudio, alcanzó la significación estadística al finalizar el mismo ( $p < 0.001$ ).

## 1.1.2 Temperatura

## 1.1.2.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 9 - Fig. 16)

| Tabla 9. Objetivo 1: Estudio estadístico descriptivo:<br>Variable <i>Temperatura</i> (grados Celsius) |                |         |       |       |        |        |
|---|----------------|---------|-------|-------|--------|--------|
|   |                | Mediana | p25   | p75   | Mínimo | Máximo |
| <b>Grupo Control</b>  | Preoperatorio  | 34.4    | 34    | 35.7  | 33.8   | 36.5   |
|   | Postoperatorio | 33.1    | 32.3  | 33.9  | 32     | 34.6   |
|   | 7 días         | 35.15   | 34.9  | 35.7  | 34.4   | 36.7   |
|   | 60 días        | 34.75   | 34.6  | 35.1  | 33.4   | 36.4   |
| <b>Grupo Casos (FAV)</b>  | Preoperatorio  | 35.05   | 34.4  | 35.5  | 32.8   | 36.6   |
|   | Postoperatorio | 32.8    | 32.2  | 33    | 32     | 34.8   |
|   | 7 días         | 35.35   | 35    | 35.8  | 34.3   | 36.2   |
|   | 60 días        | 35      | 34.3  | 35.3  | 33.9   | 35.8   |
| <b>Total Casos+ Controles</b>   | Preoperatorio  | 34.75   | 34.1  | 35.6  | 32.8   | 36.6   |
|   | Postoperatorio | 32.95   | 32.3  | 33.9  | 32     | 34.8   |
|   | 7 días         | 35.15   | 34.9  | 35.75 | 34.3   | 36.7   |
|   | 60 días        | 34.85   | 34.45 | 35.2  | 33.4   | 36.4   |

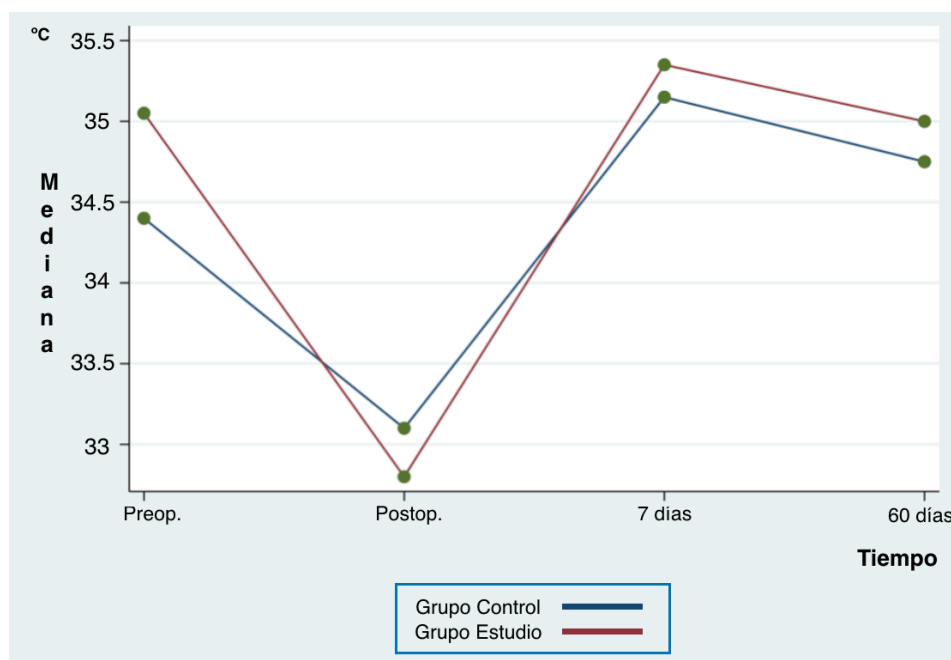


Fig. 16. Distribución de la *temperatura* en ambas cohortes representado a través de su mediana, durante el desarrollo del primer objetivo.



## 1.1.2.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 10, Fig. 17)

| <b>Tabla 10</b> Objetivo 1: Estudio estadístico analítico:                      |                     |                |             |                            |       |         |
|---|---------------------|----------------|-------------|----------------------------|-------|---------|
| Variable <b>Temperatura</b> (grados Celsius) - Modelo mixto de efecto aleatorio |                     |                |             |                            |       |         |
| Grupo Casos-Controles   |                     |                | Coeficiente | Intervalo de Confianza 95% |       | P-valor |
|   | Casos-Estudio (FAV) | Preoperatorio  | 0.18        | -0.55                      | 0.91  | 0.633   |
| Grupo Tiempo  |                     |                |             |                            |       |         |
|   | Casos-Estudio (FAV) | Postoperatorio | -0.43       | -1.30                      | 0.44  | 0.338   |
|   |                     | 7 días         | -0.1        | -0.97                      | 0.77  | 0.824   |
|   |                     | 60 días        | -0.08       | -0.95                      | 0.79  | 0.858   |
| Constante Controles (categoría de referencia)                                   |                     |                | 34.77       | 34.24                      | 35.29 |         |

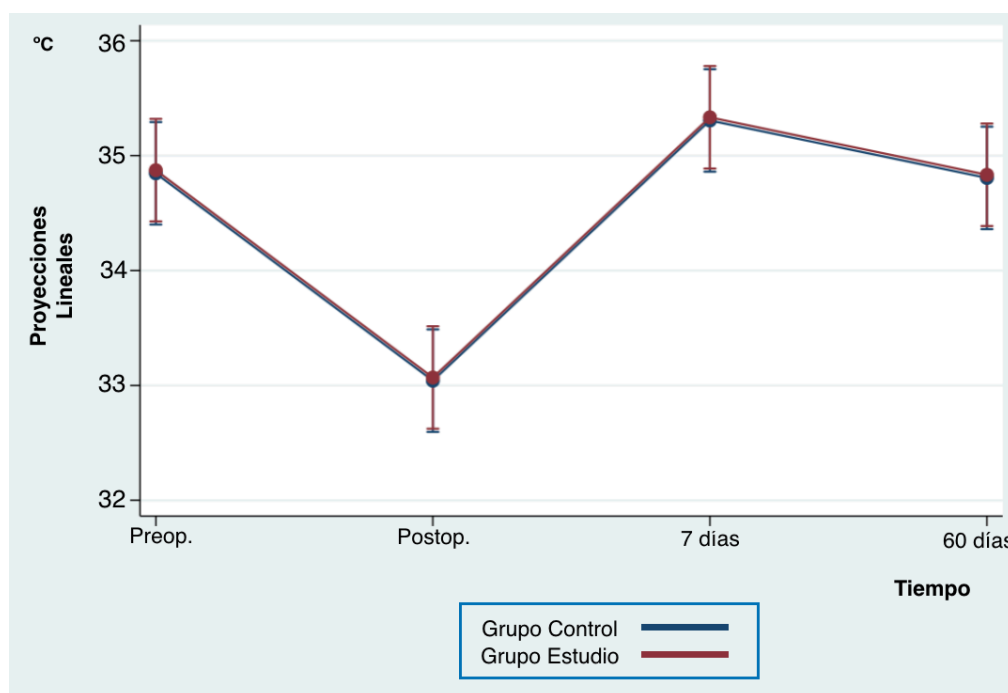


Fig. 17. Predicciones lineales de la variable *temperatura* ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Inicialmente, el grupo *estudio* presentó una temperatura levemente superior a la observada en el grupo *control*, presentando unas medianas de 35.05 °C y 34.4 °C respectivamente. Si bien se observaron diferencias entre ambas cohortes, éstas no alcanzaron la significación estadística ( $p$  0.633). Por otra parte, en el postoperatorio la temperatura corporal en el grupo *estudio* osciló entre los 32-34.8 °C (mediana 32.8 °C), tampoco alcanzando significación estadística ( $p$  0.338).

A los 7 días de iniciado el experimento, se observó nuevamente un pequeño incremento de la temperatura en el grupo *estudio* con respecto a los controles. Esta tendencia, se mantuvo hasta el final del desarrollo del primer objetivo, pero sin alcanzar diferencias significativas a los 60 días ( $p$  0.824 y 0.858, respectivamente).

## 1.2 Análisis de las variables hemodinámicas

Durante el desarrollo de las diferentes etapas, fue de capital importancia comprobar, con la asistencia de un dispositivo doppler, la permeabilidad del proceso fistuloso creado. Al final del estudio (día 60), todos los animales incluidos del grupo *estudio* habían desarrollado una dilatación varicosa en relación a la VYE, acompañada de un flujo vascular retrógrado con origen en la ACC; una disminución del tamaño de la ACC distal a la FAV también fue observada en todos los animales pertenecientes a esta cohorte.

### 1.2.1 Frecuencia cardíaca

#### 1.2.1.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 11 - Fig. 18)

| <b>Tabla 11 Objetivo 1: Estudio estadístico descriptivo:</b> |                |                |            |            |               |               |
|--|----------------|----------------|------------|------------|---------------|---------------|
| <b>Variable FC</b> (Latidos cardíacos por minuto)            |                |                |            |            |               |               |
|  |                | <b>Mediana</b> | <b>p25</b> | <b>p75</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> |
| <b>Grupo Control</b>   | Preoperatorio  | 387.5          | 342        | 402        | 242           | 413           |
|  | Postoperatorio | 378            | 343        | 421        | 300           | 451           |
|  | 7 días         | 406            | 344        | 427        | 268           | 449           |
|  | 60 días        | 366            | 360        | 401        | 319           | 480           |
| <b>Grupo Casos (FAV)</b>                                     | Preoperatorio  | 403.5          | 372        | 414        | 327           | 479           |
|  | Postoperatorio | 376            | 324        | 410        | 322           | 467           |
|  | 7 días         | 364            | 312        | 388        | 295           | 402           |
|  | 60 días        | 380            | 366        | 397        | 335           | 411           |
| <b>Total Casos+Controles</b>                                 | Preoperatorio  | 392            | 346.5      | 412.5      | 242           | 479           |
|  | Postoperatorio | 376            | 333.5      | 414.5      | 300           | 467           |
|  | 7 días         | 381.5          | 337.5      | 406        | 268           | 449           |
|  | 60 días        | 371            | 361        | 399        | 319           | 480           |

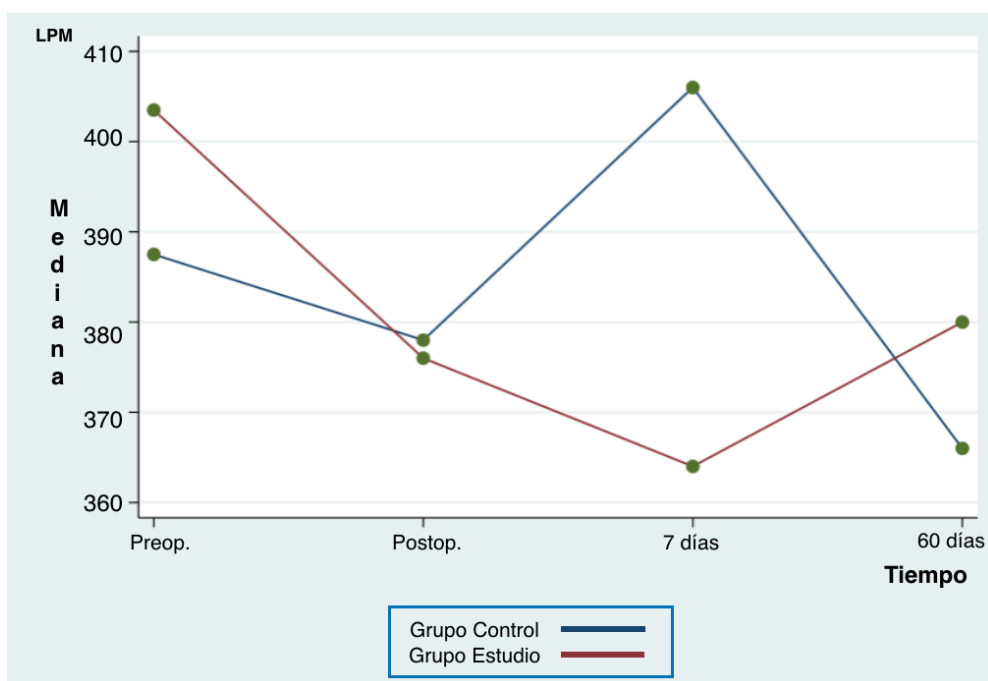
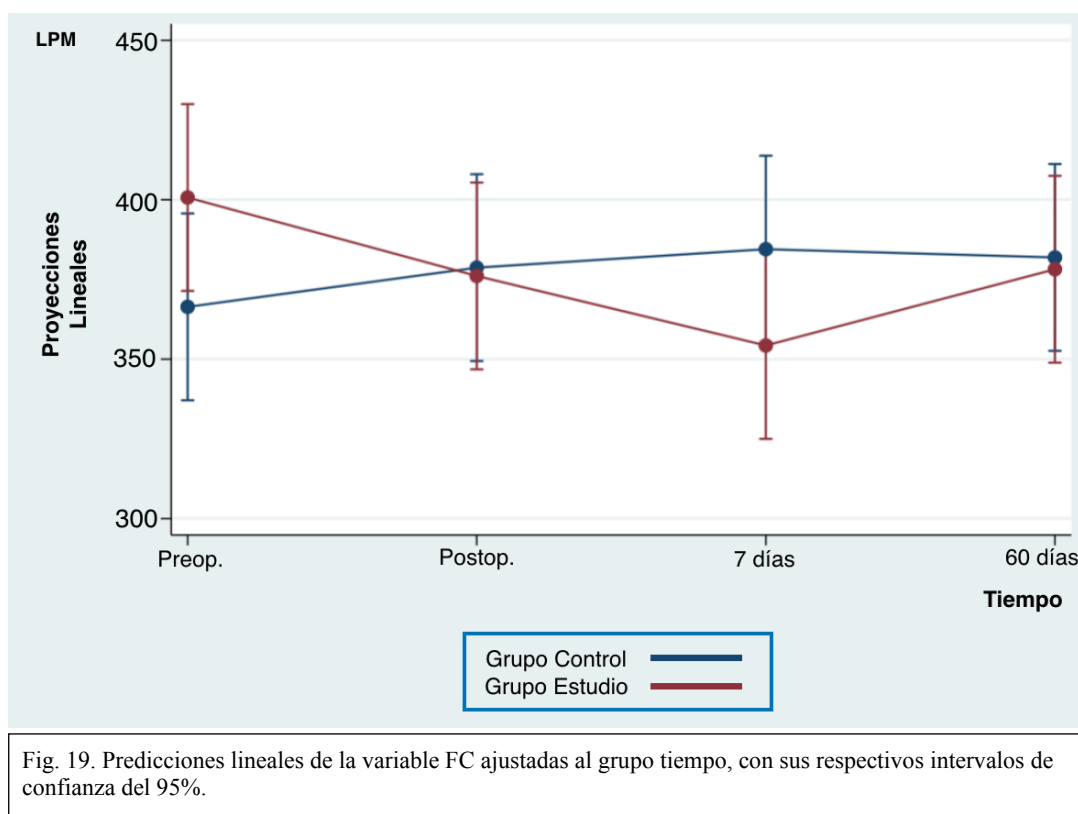


Fig. 18. Distribución de la FC en ambas cohortes, representado a través de su mediana durante el desarrollo del primer objetivo.

### 1.2.1.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 12, Fig. 19)

| Tabla 12. Objetivo 1: Estudio estadístico analítico:                                 |                     |                |             |                            |        |         |
|--|---------------------|----------------|-------------|----------------------------|--------|---------|
| Variable <b>FC</b> (Latidos cardíacos por minuto) - Modelo mixto de efecto aleatorio |                     |                |             |                            |        |         |
| Grupo Casos-Controles  |                     |                | Coeficiente | Intervalo de Confianza 95% |        | P-valor |
|  | Casos-Estudio (FAV) | Preoperatorio  | 34.3        | -7.130                     | 75.730 | 0.105   |
|  |                     |                |             |                            |        |         |
| Grupo Tiempo   |                     |                |             |                            |        |         |
|  | Casos-Estudio (FAV) | Postoperatorio | -36.9       | -84.88                     | 11.08  | 0.132   |
|  |                     | 7 días         | -64.5       | -112.48                    | -16.51 | 0.008   |
|  |                     | 60 días        | -38         | -85.98                     | 9.98   | 0.121   |
|  |                     |                |             |                            |        |         |
| Constante Controles (categoría de referencia)  |                     |                | 366.4       | 337.10                     | 395.69 |         |



En el preoperatorio, el grupo *estudio* presentó una leve mayor FC con respecto al grupo *control*, 403.5 y 387.5 latidos cardíacos por minuto (lpm), respectivamente. Ambos valores iniciales sufrieron un descenso en el postoperatorio inmediato, observándose una fuerte caída en el grupo *estudio* (mayor a 25 lpm, con respecto a la situación preoperatoria), y un descenso menos acentuado en el grupo *control* (cercano a 10 lpm). En el análisis de la FC en ambos momentos no se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre ambas cohortes ( $p$  0.105 y 0.132, respectivamente).

La mayor diferencia observada entre ambas cohortes con respecto a la distribución seguida por esta variable, se registró a los 7 días de iniciado el experimento. Estas diferencias presentaron significación estadística ( $p$  0.008).

El día final del desarrollo del primer objetivo, los valores observados en las medianas de ambas cohortes se aproximaron, siendo de 366 lpm en el grupo *control* y de 380 lpm en la cohorte *estudio*. Durante este último segmento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al culminar el desarrollo del primer objetivo ( $p$  0.121).

## 1.2.2 Presión arterial media

## 1.2.2.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 13 - Fig. 20)

| <b>Tabla 13</b> Objetivo 1: Estudio estadístico descriptivo:<br>Variable <b>PAM</b> (mmHg) |                |         |       |       |        |        |
|--|----------------|---------|-------|-------|--------|--------|
|  |                | Mediana | p25   | p75   | Mínimo | Máximo |
| <b>Grupo Control</b>   | Preoperatorio  | 124     | 113   | 130   | 96     | 156    |
|  | Postoperatorio | 117     | 108   | 134   | 82     | 158    |
|  | 7 días         | 112.5   | 107   | 117   | 95     | 121    |
|  | 60 días        | 113.5   | 109   | 119   | 100    | 129    |
| <b>Grupo Casos (FAV)</b>   | Preoperatorio  | 114     | 106   | 123   | 97     | 154    |
|  | Postoperatorio | 91      | 76    | 108   | 72     | 108    |
|  | 7 días         | 85      | 82    | 97    | 74     | 122    |
|  | 60 días        | 87.5    | 85    | 93    | 71     | 112    |
| <b>Total Casos + Controles</b>   | Preoperatorio  | 121     | 110.5 | 128   | 96     | 156    |
|  | Postoperatorio | 108     | 81.5  | 117   | 72     | 158    |
|  | 7 días         | 100.5   | 85    | 115   | 74     | 122    |
|  | 60 días        | 104     | 87.5  | 113.5 | 71     | 129    |

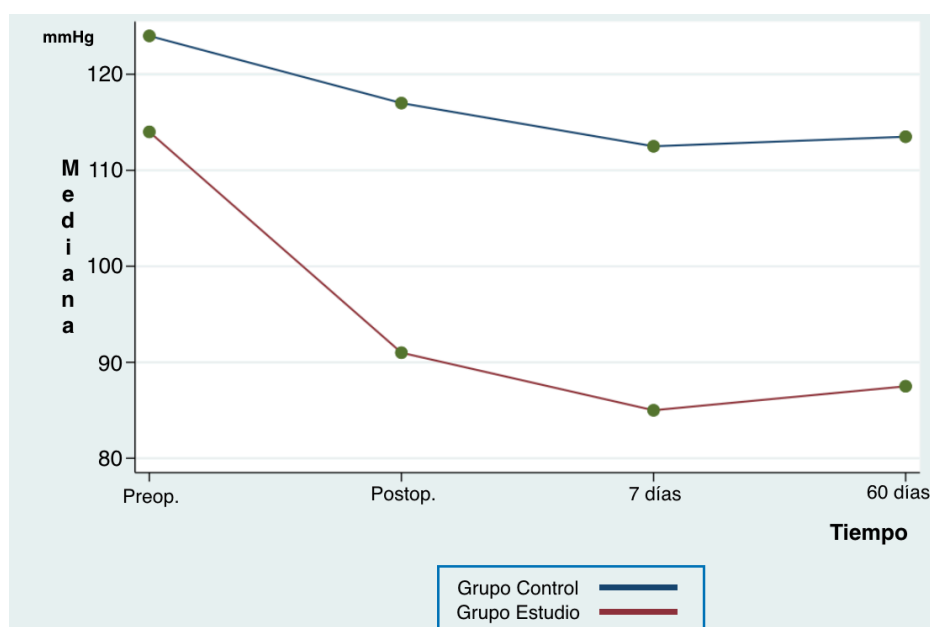


Fig. 20. Distribución de la PAM en ambas cohortes, representado a través de su mediana durante el desarrollo del primer objetivo.

## 1.2.2.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 14-15, Fig. 21)

| Tabla 14. <u>Objetivo 1</u> : Estudio estadístico analítico:         |                     |                          |             |                            |        |         |
|--|---------------------|--------------------------|-------------|----------------------------|--------|---------|
| <u>Variable</u> <b>PAM</b> (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio |                     |                          |             |                            |        |         |
| Grupo Casos-Controles  |                     |                          | Coeficiente | Intervalo de Confianza 95% |        | P-valor |
|  | Casos-Estudio (FAV) | Preoperatorio            | -5.2        | -18.28                     | 7.88   | 0.436   |
|  |                     |                          |             |                            |        |         |
| Grupo Tiempo   |                     |                          |             |                            |        |         |
|  | Casos-Estudio (FAV) | Postoperatorio           | -25.6       | -40.02                     | -11.17 | 0.001   |
|  |                     | 7 días                   | -16.2       | -30.62                     | -1.77  | 0.028   |
|  |                     | 60 días                  | -19.2       | -33.62                     | -4.77  | 0.009   |
|  |                     |                          |             |                            |        |         |
| Constante Controles  |                     | Referencia Preoperatoria | 123.2       | 113.94                     | 132.45 |         |

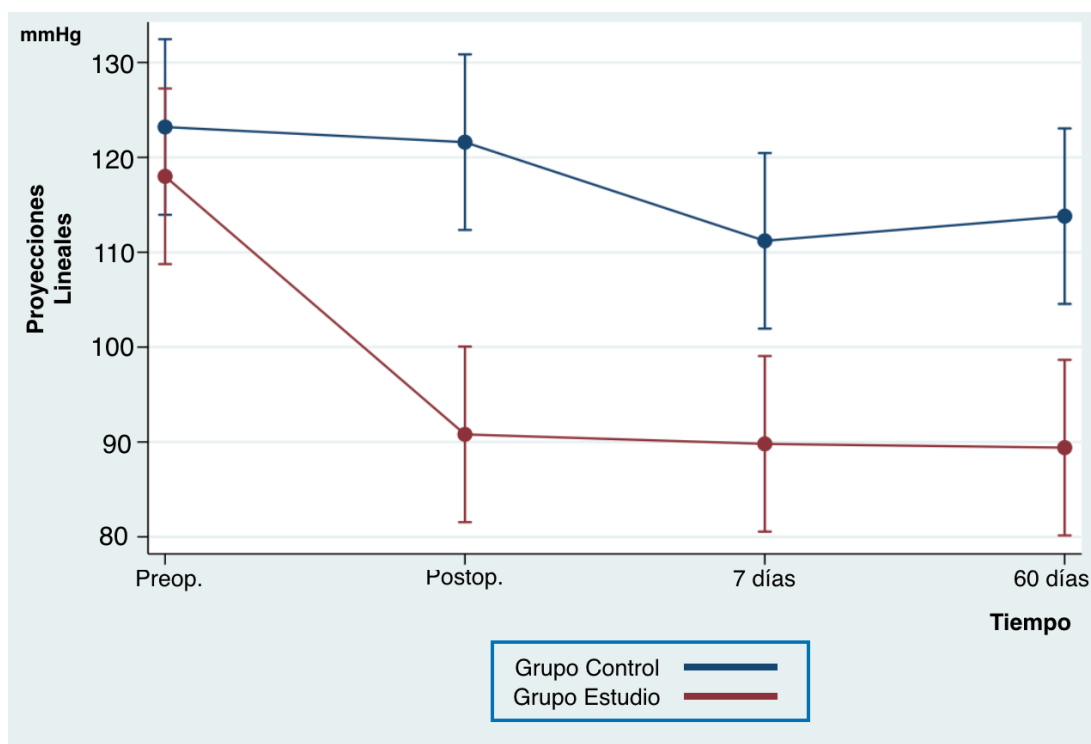


Fig. 21. Predicciones lineales de la variable PAM ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

**Tabla 15.** Objetivo 1: Estudio estadístico analítico:Variable **PAM** (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio

| Grupo Casos-Controles |                     |                          | Coeficiente | Intervalo de Confianza 95% |        | P-valor |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|-------------|----------------------------|--------|---------|
| Tiempo                |                     |                          |             |                            |        |         |
|                       | Casos-Estudio (FAV) | Postoperatorio           | -27.2       | -37.40                     | -16.99 | 0.000   |
|                       |                     | 7 días                   | -28.2       | -38.40                     | -17.99 | 0.000   |
|                       |                     | 60 días                  | -28.6       | -38.80                     | -18.39 | 0.000   |
|                       |                     |                          |             |                            |        |         |
| Constante Casos       |                     | Referencia Preoperatoria | 118         | 108.74                     | 127.25 |         |

En la valoración de la situación basal de ambas cohortes, se observó una PAM inferior del grupo *estudio* con respecto al grupo *control*, siendo las medianas de 114 y 124 mmHg, respectivamente. A pesar de observar estas diferencias en el preoperatorio, estas no fueron estadísticamente significativas ( $p$  0.436).

Tras la realización de los procedimientos quirúrgicos, se observó una disminución temprana y sostenida en el tiempo de la variable PAM en ambas cohortes, siendo la caída apreciada en la grupo *estudio* más acentuada que en los controles. Durante el desarrollo de este primer objetivo, los valores del grupo *estudio*, siempre fueron menores con respecto a los controles, siendo estadísticamente significativas estas diferencias en todas las etapas valoradas, es decir, en el postoperatorio inmediato, a la semana y al culminar la experimentación, el día 60. ( $p$  0.001, 0.028 y 0.009, respectivamente)

Al analizar la PAM en el grupo *estudio* con respecto a sí mismo durante la evolución de este objetivo, la disminución observada sobre esta variable fue estadísticamente significativa en cada etapa registrada ( $p$  0.000).



## 1.2.3 Presión intracraneal

## 1.2.3.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 16 - Fig. 22)

| Tabla 16. Objetivo 1: Estudio estadístico descriptivo:<br>Variable <b>PIC</b> (mmHg) |                |         |     |     |        |        |
|--|----------------|---------|-----|-----|--------|--------|
|  |                | Mediana | p25 | p75 | Mínimo | Máximo |
| <b>Grupo Control</b>   | Preoperatorio  | 12.5    | 10  | 15  | 6      | 15     |
|  | Postoperatorio | 13      | 11  | 15  | 5      | 17     |
|  | 7 días         | 10      | 9   | 12  | 8      | 13     |
|  | 60 días        | 9.5     | 8   | 11  | 4      | 15     |
| <b>Grupo Casos (FAV)</b>   | Preoperatorio  | 13      | 11  | 15  | 9      | 17     |
|  | Postoperatorio | 14      | 13  | 16  | 10     | 20     |
|  | 7 días         | 12.5    | 12  | 14  | 7      | 17     |
|  | 60 días        | 12.5    | 11  | 13  | 7      | 15     |
| <b>Total Casos+Control</b>   | Preoperatorio  | 13      | 10  | 15  | 6      | 17     |
|  | Postoperatorio | 14      | 12  | 16  | 5      | 20     |
|  | 7 días         | 12      | 10  | 13  | 7      | 17     |
|  | 60 días        | 11      | 9   | 13  | 4      | 15     |

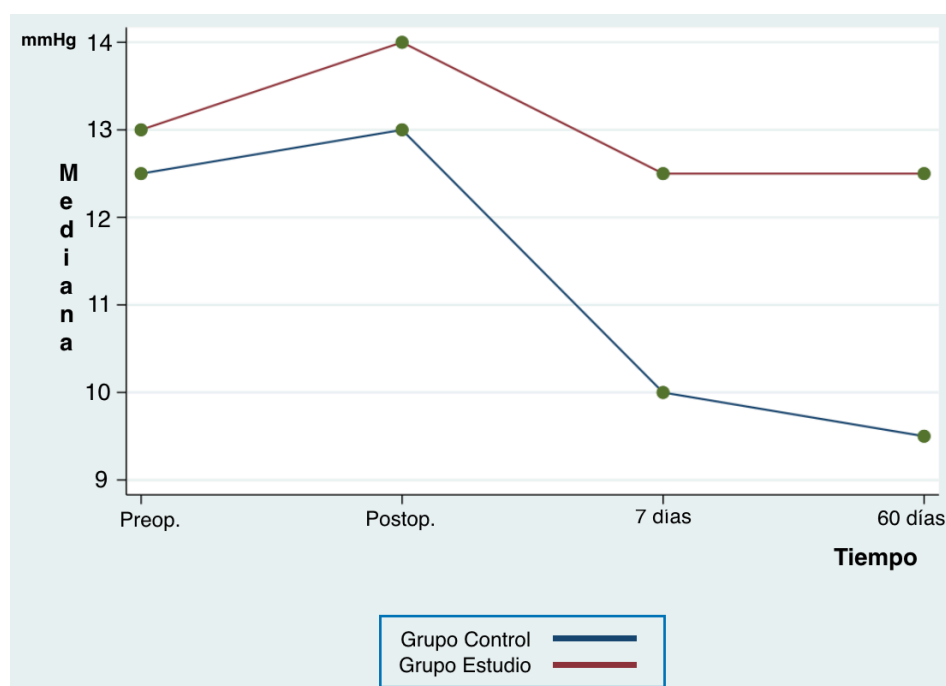


Fig. 22. Distribución de la *PIC* en ambas cohortes representada a través de su mediana, durante el desarrollo del primer objetivo.

## 1.2.3.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 17 - Fig. 23)

| Tabla 17. <u>Objetivo 1:</u> Estudio estadístico analítico:<br><u>Variable</u> <b>PIC</b> (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio |                     |                          |              |                            |       |         |
|---|---------------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-------|---------|
| Grupo Casos-Controles   |                     |                          | Coefficiente | Intervalo de Confianza 95% |       | P-valor |
|   | Casos-Estudio (FAV) | Preoperatorio            | 0.9          | -1.51                      | 3.31  | 0.465   |
|   |                     |                          |              |                            |       |         |
| Grupo Tiempo  |                     |                          |              |                            |       |         |
|   | Casos-Estudio (FAV) | Postoperatorio           | 1.4          | -1.49                      | 4.29  | 0.343   |
|   |                     | 7 días                   | 1.2          | -1.69                      | 4.09  | 0.416   |
|   |                     | 60 días                  | 1.4          | -1.49                      | 4.29  | 0.343   |
|   |                     |                          |              |                            |       |         |
| Constante Controles   |                     | Referencia Preoperatoria | 11.9         | 10.19                      | 13.60 |         |

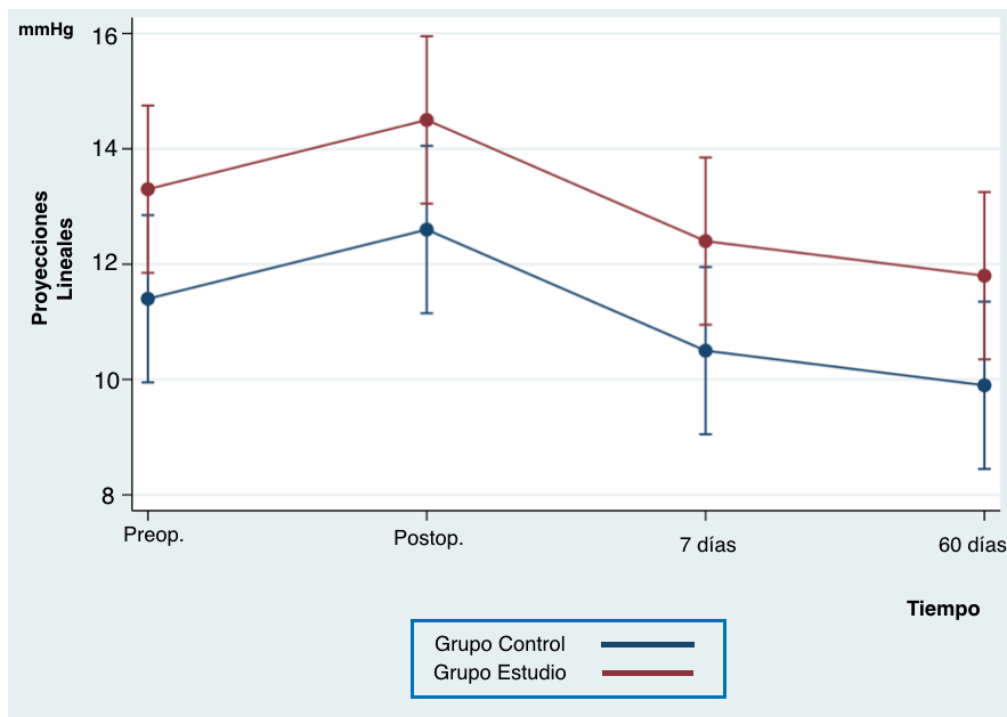


Fig. 23. Predicciones lineales de la variable PIC ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En la situación basal de ambas cohortes, se observaron registros superiores de PIC en el grupo *estudio* con respecto a los *controles*, con una mediana de 13 y 12.5 mmHg respectivamente. Estas diferencias entre las diferentes cohortes, no fueron estadísticamente significativas ( $p$  0.465).

Durante el desarrollo del primer objetivo se observó una tendencia ascendente de la PIC inicial tras los procedimientos quirúrgicos realizados en ambas cohortes, con una posterior caída de los mismos a los 7 días. Este descenso fue más pronunciado en el grupo *control*, sin alcanzar significación estadística ( $p$  0.416). A los 60 días continuaron registrándose diferencias de PIC entre ambas cohortes, siendo las medianas del grupo *estudio* y del *control*, de 12.5 y 9.5 mmHg respectivamente. En esta etapa final, las diferencias observadas tampoco fueron estadísticamente significativas ( $p$  0.343).

## 1.2.4 Presión de perfusión cerebral

## 1.2.4.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 18 - Fig. 24)

| Tabla 18. Objetivo 1: Estudio estadístico descriptivo:<br>Variable <b>PPC</b> (mmHg) |                |         |      |       |        |        |
|--|----------------|---------|------|-------|--------|--------|
|  |                | Mediana | p25  | p75   | Mínimo | Máximo |
| Grupo Control  | Preoperatorio  | 110     | 100  | 112   | 86     | 150    |
|  | Postoperatorio | 106     | 97   | 119   | 65     | 147    |
|  | 7 días         | 103.5   | 95   | 108   | 85     | 111    |
|  | 60 días        | 102     | 97   | 111   | 91     | 125    |
| Grupo Casos (FAV)  | Preoperatorio  | 101     | 93   | 113   | 87     | 137    |
|  | Postoperatorio | 77      | 63   | 88    | 58     | 92     |
|  | 7 días         | 74      | 70   | 82    | 62     | 108    |
|  | 60 días        | 76.5    | 72   | 82    | 64     | 97     |
| Total Casos + Controles  | Preoperatorio  | 109     | 97.5 | 112.5 | 86     | 150    |
|  | Postoperatorio | 89      | 67   | 106   | 58     | 147    |
|  | 7 días         | 87.5    | 74   | 106.5 | 62     | 111    |
|  | 60 días        | 92.5    | 76.5 | 102   | 64     | 125    |

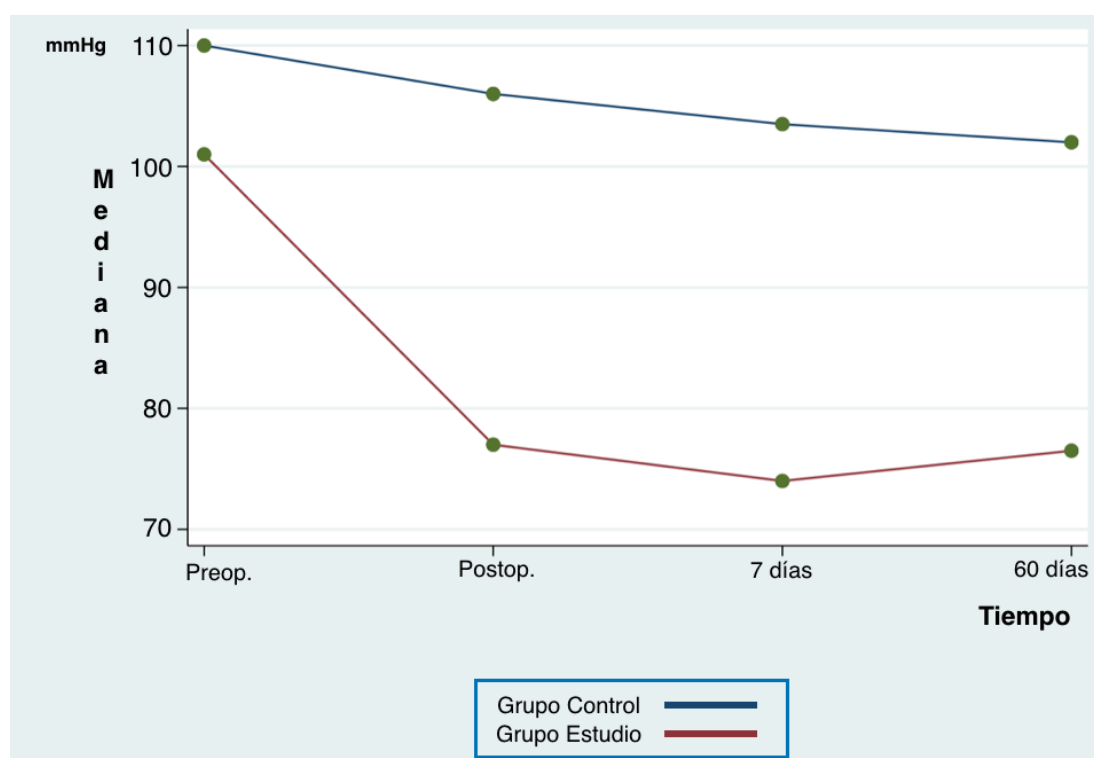


Fig. 24. Distribución de la PPC, en ambas cohortes, representado a través de su mediana, durante el desarrollo del primer objetivo.

## 1.2.4.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 19-20, Fig. 25)

**Tabla 19. Objetivo 1:** Estudio estadístico analítico:Variable **PPC** (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio

| Grupo: Casos+Controles |                     |                          | Coefficiente | Intervalo de Confianza 95% |        | p-valor |
|------------------------|---------------------|--------------------------|--------------|----------------------------|--------|---------|
|                        | Casos-Estudio (FAV) | Preoperatorio            | -5.1         | -18.15                     | 7.95   | 0.444   |
| Grupo Tiempo           |                     |                          |              |                            |        |         |
|                        | Casos-Estudio (FAV) | Postoperatorio           | -28          | -42.84                     | -13.15 | 0.000   |
|                        |                     | 7 días                   | -18.4        | -33.24                     | -3.55  | 0.015   |
|                        |                     | 60 días                  | -21.6        | -36.44                     | -6.75  | 0.004   |
|                        | Constante Controles | Referencia Preoperatoria | 110.3        | 101.06                     | 119.53 |         |

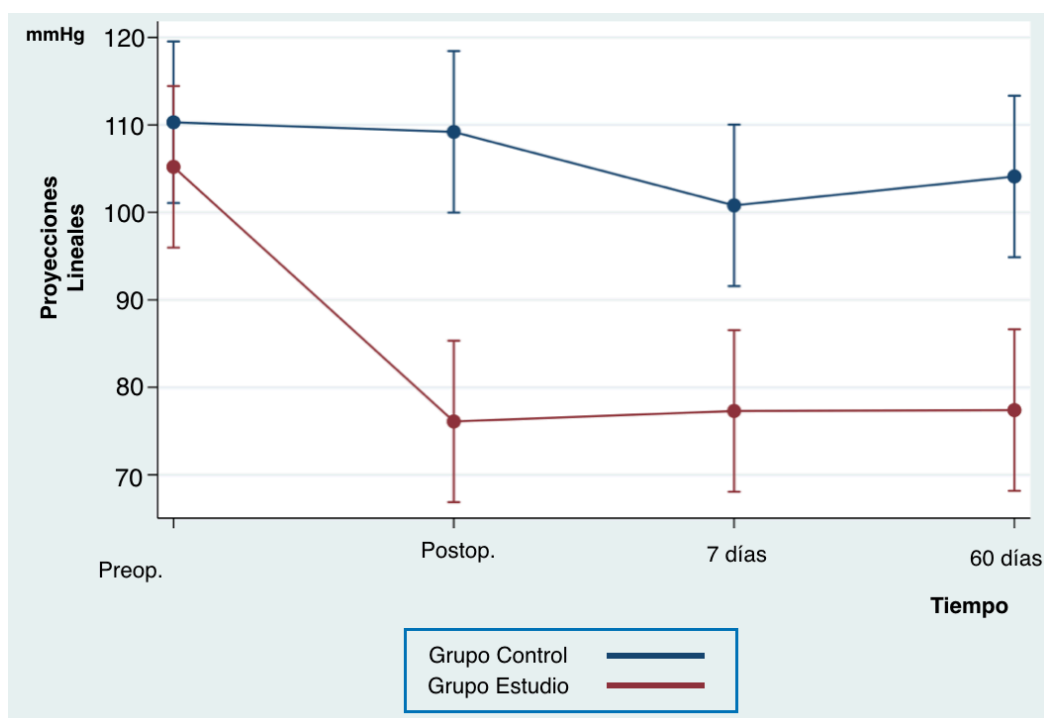


Fig. 25. Predicciones lineales de la variable PPC ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

**Tabla 20** Objetivo 1: Estudio estadístico analítico:Variable **PPC** (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio

| Grupo: Casos+Controles |                     |                          | Coeficiente | Intervalo de Confianza 95% |        | p-valor |
|------------------------|---------------------|--------------------------|-------------|----------------------------|--------|---------|
| Tiempo                 |                     |                          |             |                            |        |         |
|                        | Casos-Estudio (FAV) | Postoperatorio           | -29.1       | -39.59                     | -18.60 | 0.000   |
|                        |                     | 7 días                   | -27.9       | -38.39                     | -17.40 | 0.000   |
|                        |                     | 60 días                  | -27.8       | -38.29                     | -17.30 | 0.000   |
|                        |                     |                          |             |                            |        |         |
| Constante Casos        |                     | Referencia Preoperatoria | 105.2       | 95.96                      | 114.43 |         |

Al valorarse la situación basal preoperatoria de la variable PPC en ambas cohortes, se observó un registro inferior en el grupo estudio con respecto a los controles, siendo las medianas registradas 101 y 110 mmHg, respectivamente. Si bien se observaron estas diferencias entre ambas cohortes, las mismas no fueron estadísticamente significativas ( $p$  0.444).

Durante el postoperatorio se observó una disminución de la PPC en ambas cohortes, siendo este descenso más pronunciado en el grupo estudio, donde se observaron caídas de las medianas de 25 mmHg con respecto a los valores previos. En el grupo de control el descenso de las medianas fue menor, entorno a 5 mmHg, con respecto a los valores registrados en el preoperatorio. Estas observaciones alcanzaron significación estadística ( $p$  0.000).

Los hallazgos observados durante los siguientes registros confirmaron la tendencia observada previamente en el grupo estudio, el cual presentó una caída sostenida de la PPC desde el postoperatorio, alcanzando significación estadística a los 7 y 60 días ( $p$  0.015 y 0.004).

Al comparar la evolución de la variable PPC en el grupo *estudio* con respecto a su situación inicial, se observó que el claro descenso inicial, con posterior tendencia descendente, que fue estadísticamente significativo en todos los segmentos en los que fue valorada ( $p$  0.000).

### 1.3 Análisis de la integridad de la barrera hematoencefálica

La integridad de la BHE fue evaluada posteriormente a la oclusión de la FAV durante los 60 minutos previos a finalizar este primer objetivo, tras teóricamente restablecer la PPC normal.

Al analizar la distribución presentada por el colorante orgánico empleado, se comprobó mediante observación macroscópica una disposición homogénea e intensa en ambos hemisferios cerebrales, en todos los animales pertenecientes a la cohorte *estudio* (Fig. 26). Contrariamente, no se observó extravasación de fluoresceína en el parénquima cerebral de los animales pertenecientes al grupo control.

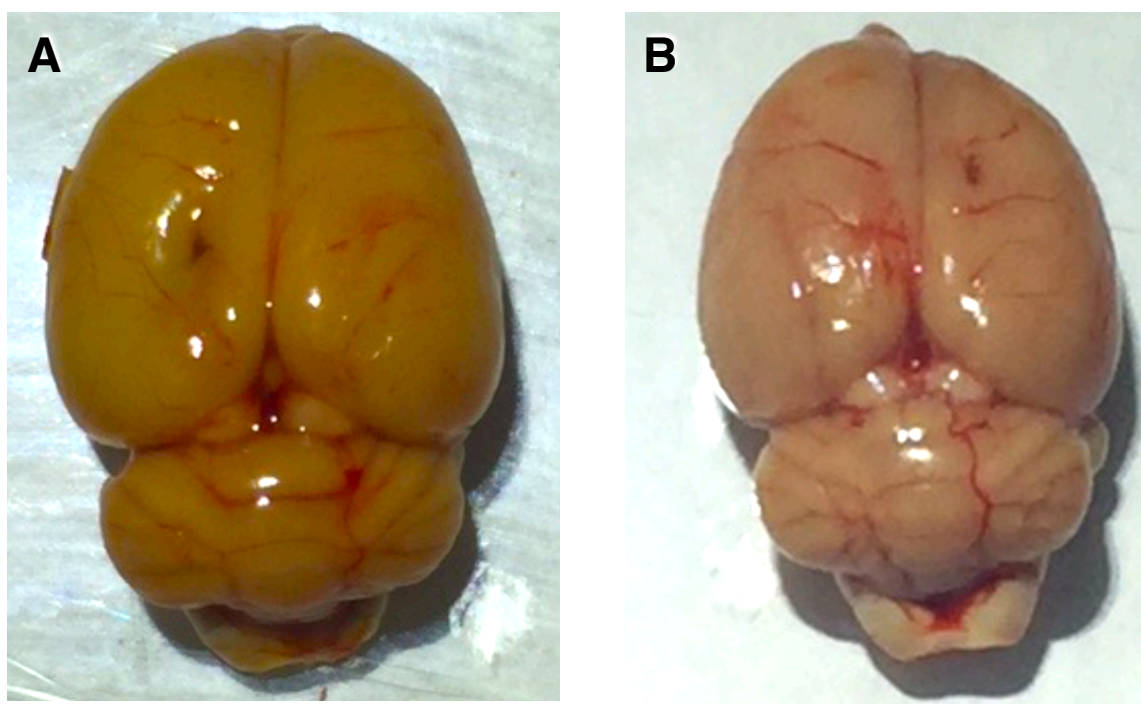


Figura 26. Distribución presentada por la NaFl tras el FRPPCN, en el grupo casos (A), y controles (B).



#### 1.4 Análisis histológico

La evaluación histológica fue llevada a cabo por un colaborador especialista en Anatomía Patológica (JF), bajo microscopía óptica y técnica H/E.

El hallazgo más destacado fue la presencia de neuronas picnóticas, caracterizadas por presentar un núcleo *denso* (en relación a condensación de cromatina), y citoplasma proporcionalmente reducido en su tamaño. Estas células, fueron observadas en los hemisferios cerebrales ipsilaterales a la FAV en los animales del grupo *estudio*. Por otra parte, la presencia de esta alteración neuronal morfológica, no fue objetivada en los hemisferios contralaterales a la FAV en la cohorte *estudio*. Tampoco fue observada en los animales analizados en la cohorte *control*.

Durante el análisis anatomopatológico, no destacaron la presencia de focos hemorrágicos ni edema cerebral, en los especímenes analizados de ambas cohortes.

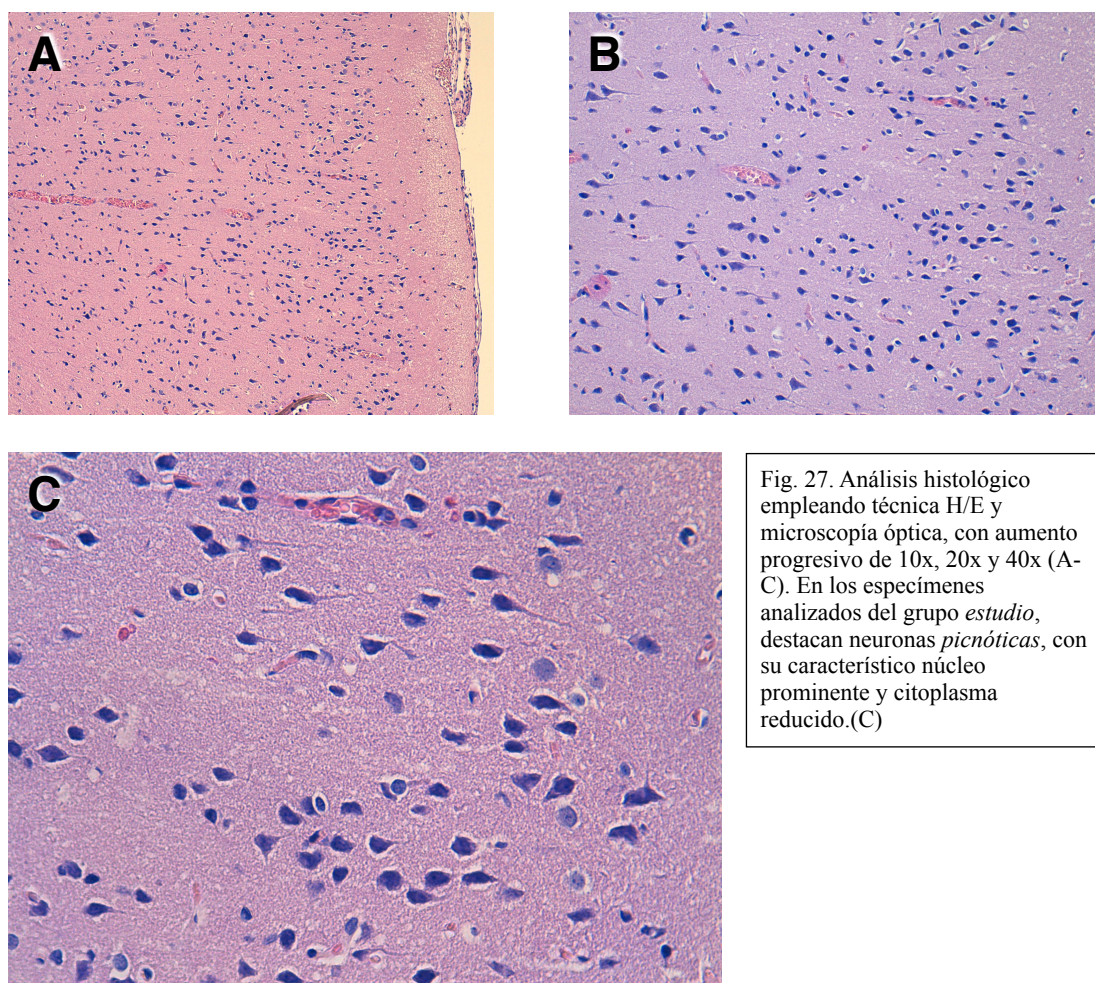


Fig. 27. Análisis histológico empleando técnica H/E y microscopía óptica, con aumento progresivo de 10x, 20x y 40x (A-C). En los especímenes analizados del grupo *estudio*, destacan neuronas *picnóticas*, con su característico núcleo prominente y citoplasma reducido.(C)



## 2. Segundo objetivo

El número de animales establecido inicialmente para llevar a cabo este objetivo fue de 30 roedores (6 animales por cohorte). Para alcanzar dicha cifra se necesitaron un total de 39 especímenes. Los animales excluidos fueron 9; 8 por presentar una mortalidad temprana (en las primeras 48 horas del experimento); 1 presentó mortalidad tardía (en el período comprendido tras las 48 horas iniciales y los 30 días). El siguiente gráfico, ilustra la distribución seguida por los animales durante el desarrollo de esta segunda etapa.

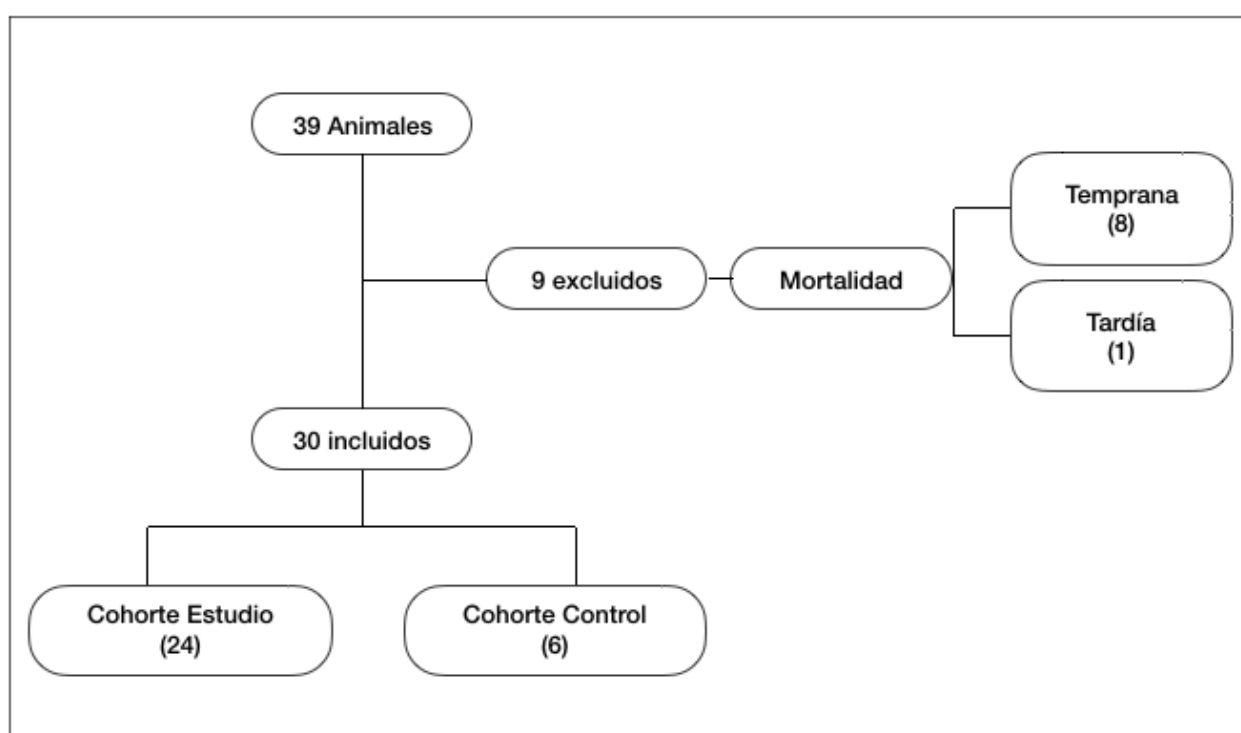


Fig. 28. Distribución seguida por los animales durante el desarrollo del segundo objetivo.

## 2.1 Análisis de las variables constitucionales

Las variables analizadas definidas como *constitucionales*, fueron tanto el peso como la temperatura de los animales. Siguiendo la recomendación del equipo de Bioestadística, optamos por realizar sólo un análisis descriptivo de las mismas, tras no haberse detectado hallazgos relevantes de las mismas durante el desarrollo del primer objetivo.

### 2.1.1 Peso

#### 2.1.1.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 21 - Fig. 29)

| Tabla 21. <u>Objetivo 2:</u> Estudio estadístico descriptivo: <u>Variable</u> <b>Peso (g)</b> |        |               |         |     |     |        |        |
|---|--------|---------------|---------|-----|-----|--------|--------|
|   |        |               | Mediana | p25 | p75 | Mínimo | Máximo |
| Grupo Control   |        | Preoperatorio | 297.5   | 290 | 315 | 285    | 330    |
|   |        | 7 días        | 262.5   | 255 | 270 | 215    | 300    |
|   |        | 60 días       | 340     | 255 | 400 | 235    | 425    |
| Grupo Estudio (FAV)   | 0.5 mg | Preoperatorio | 315     | 305 | 330 | 305    | 340    |
|   |        | 7 días        | 262.5   | 255 | 285 | 240    | 295    |
|   |        | 60 días       | 382.5   | 350 | 400 | 285    | 415    |
|   | 1 mg   | Preoperatorio | 315     | 310 | 320 | 290    | 320    |
|   |        | 7 días        | 230     | 230 | 260 | 220    | 295    |
|   |        | 60 días       | 327.5   | 270 | 375 | 245    | 400    |
|   | 2 mg   | Preoperatorio | 307.5   | 300 | 315 | 265    | 320    |
|   |        | 7 días        | 282.5   | 250 | 295 | 210    | 300    |
|   |        | 60 días       | 342.5   | 300 | 345 | 285    | 425    |
|   | 4 mg   | Preoperatorio | 317.5   | 295 | 335 | 295    | 345    |
|   |        | 7 días        | 247.5   | 205 | 310 | 200    | 380    |
|   |        | 60 días       | 277.5   | 215 | 365 | 125    | 415    |
| Total Casos+Controles   |        | Preoperatorio | 310     | 300 | 320 | 265    | 345    |
|   |        | 7 días        | 260     | 230 | 290 | 200    | 380    |
|   |        | 60 días       | 342.5   | 285 | 390 | 125    | 425    |

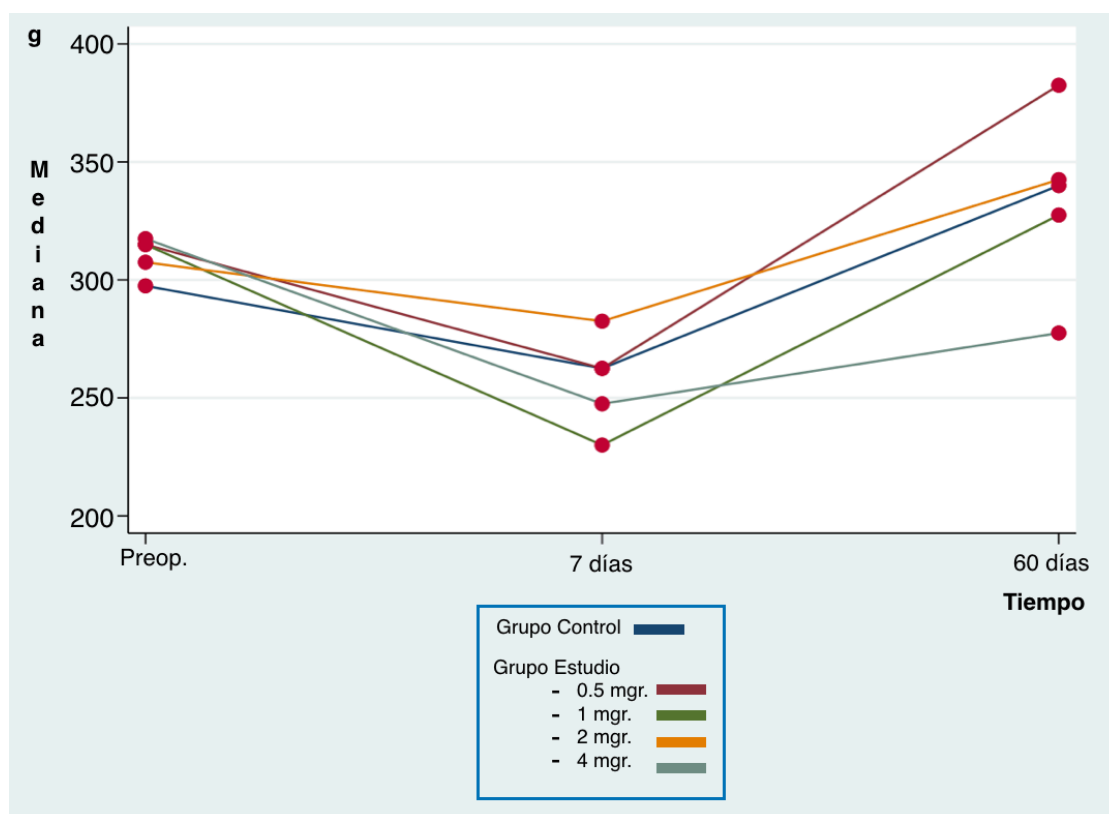


Fig. 29. Distribución del *peso* en ambas cohortes, representado a través de su mediana durante el desarrollo del segundo objetivo.

En el análisis de la situación basal del conjunto de todos los animales estudiados en este segundo objetivo, observamos un rango de esta variable comprendido entre 265-345 g, y una mediana de 310 g.

En la medición de esta variable a los 7 días, se observó una caída del *peso* en todos los grupos analizados, siendo el descenso más acentuado el observado en el subgrupo *casos* 1 mg (mediana 230 g), y el menor el del subgrupo 2 mg (mediana 282.5 g).

Al finalizar el segundo objetivo, la mediana del conjunto de todos los animales estudiados fue de 342.5 g (32.5 g por encima de la situación basal). En esta instancia, la mayor mediana observada (382.5 g), correspondió al subgrupo *estudio* 0.5 mg. Por otra parte, la menor mediana se registró en el subgrupo *casos* 4 mg (277.5 g).

Todos los animales (*estudio* y *controles*) presentaron un comportamiento homogéneo en el desarrollo del experimento, disminuyendo de peso al inicio, con una posterior recuperación de la situación basal hacia el día 60.

## 2.1.2 Temperatura

## 2.1.2.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 22 - Fig. 30)

| Tabla 22. <u>Objetivo 2:</u> Estudio estadístico descriptivo: <u>Variable</u> <b><i>Temperatura</i></b> ( <i>grado Celsius</i> ) |        |                |         |      |      |        |        |
|--|--------|----------------|---------|------|------|--------|--------|
|  |        |                | Mediana | p25  | p75  | Mínimo | Máximo |
| Grupo Control  |        | Preoperatorio  | 35.65   | 34.8 | 36.2 | 33.8   | 36.5   |
|  |        | Postoperatorio | 33.35   | 32.8 | 33.8 | 32.6   | 33.9   |
|  |        | 7 días         | 34.15   | 33.7 | 35.6 | 32.8   | 35.7   |
|  |        | 60 días        | 35.1    | 34   | 35.9 | 33.2   | 36.1   |
| Grupo Estudio (FAV)  | 0.5 mg | Preoperatorio  | 34.55   | 34.2 | 35.9 | 33.2   | 36.1   |
|  |        | Postoperatorio | 33.05   | 32.7 | 33.1 | 32.3   | 33.8   |
|  |        | 7 días         | 33.9    | 32.7 | 34.5 | 32.2   | 34.8   |
|  |        | 60 días        | 34.25   | 34   | 34.6 | 33.9   | 35.5   |
|  | 1 mg   | Preoperatorio  | 35.5    | 34.9 | 35.9 | 34.9   | 36.3   |
|  |        | Postoperatorio | 33.45   | 33.1 | 33.8 | 32.4   | 35.5   |
|  |        | 7 días         | 33.75   | 32.7 | 34.2 | 32.6   | 34.4   |
|  |        | 60 días        | 35.2    | 34.7 | 36.2 | 32.7   | 36.5   |
|  | 2 mg   | Preoperatorio  | 34.55   | 34   | 35.2 | 33.7   | 37     |
|  |        | Postoperatorio | 33.85   | 33.8 | 34   | 33.1   | 34.7   |
|  |        | 7 días         | 34.2    | 33.6 | 35.8 | 32.7   | 36.1   |
|  |        | 60 días        | 35.2    | 33.9 | 36   | 33.2   | 36     |
|  | 4 mg   | Preoperatorio  | 34.9    | 34.8 | 35.9 | 34.6   | 36.1   |
|  |        | Postoperatorio | 34.2    | 33.4 | 34.4 | 33.3   | 34.4   |
|  |        | 7 días         | 34.2    | 33.9 | 34.7 | 33.3   | 35.8   |
|  |        | 60 días        | 34.95   | 34.7 | 35.1 | 33     | 35.5   |
| Total Casos+Controles  |        | Preoperatorio  | 34.95   | 34.6 | 35.9 | 33.2   | 37     |
|  |        | Postoperatorio | 33.55   | 33.1 | 33.9 | 32.3   | 35.5   |
|  |        | 7 días         | 34      | 33.6 | 34.5 | 32.2   | 36.1   |
|  |        | 60 días        | 34.8    | 34   | 35.6 | 32.7   | 36.5   |

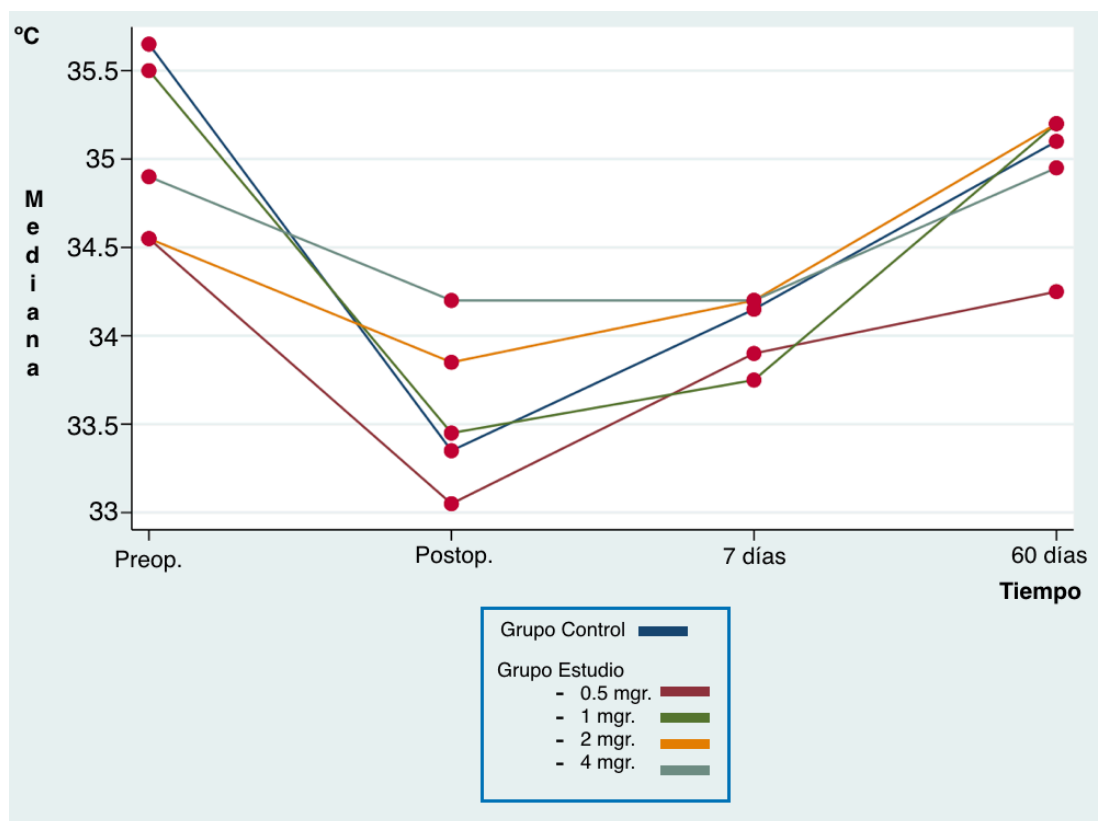


Fig. 30. Distribución de la *temperatura* en ambas cohortes, representado a través de su mediana durante el desarrollo del segundo objetivo.

El rango observado en la distribución de esta variable en la situación basal del conjunto de todos los animales, estuvo comprendido entre los 33.2 y 37 °C, observándose el mayor registro en el subgrupo *estudio* de 2 mg, y el menor en el de 0.5 mg. La mediana global observada en el momento preoperatorio fue de 34.95 °C.

En el postoperatorio, se registraron caídas de las medianas de esta variable con respecto a la situación previa en todos los grupos, siendo la mayor registrada en el grupo *control* (2.3 °C), y la menor en los subgrupos de *estudio* de 2 y 4 mg (0.7°C).

A los 7 días, se observó un leve incremento en la temperatura en todos los grupos, con la excepción del grupo *estudio* de 4 mg, el cual permaneció relativamente estable (34.2 °C). El mayor incremento se observó en el subgrupo *estudio* de 0.5 mg (0.85 °C), y el menor aumento de fue registrado en el subgrupo *estudio* de 1 mg (0.3 °C).

Al finalizar el desarrollo de este segundo objetivo, las temperaturas registradas en el conjunto de todos los animales oscilaron entre los 32.7 y 36.5 °C, con una mediana global de 34.8 °C. Se observó un aumento de las medianas en todos los grupos analizados, siendo mas

acentuado este incremento que el observado en el período comprendido entre el postoperatorio y los 7 días. La mayor mediana registrada correspondió a los subgrupos *estudio* 1 y 2 mg (35.2 °C), y la menor, al subgrupo *estudio* de 0.5 mg (34.25 °C).

## 2.2 Análisis de las variables hemodinámicas

### 2.2.1 Frecuencia cardíaca

#### 2.2.1.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 23 - Fig. 31)

| Tabla 23. Objetivo 2: Estudio estadístico descriptivo: |        |                |       |     |        |        |     |
|--|--------|----------------|-------|-----|--------|--------|-----|
| Variable <b>FC</b> (latidos cardíacos por minuto)      |        |                |       |     |        |        |     |
|  |        | Mediana        | p25   | p75 | Mínimo | Máximo |     |
| Grupo Control  |        | Preoperatorio  | 450   | 403 | 465    | 313    | 468 |
|  |        | Postoperatorio | 407   | 385 | 428    | 335    | 478 |
|  |        | 7 días         | 374   | 324 | 399    | 322    | 439 |
|  |        | 60 días        | 372   | 335 | 415    | 288    | 454 |
| Grupo Estudio (FAV)                                    | 0.5 mg | Preoperatorio  | 344   | 321 | 357    | 320    | 384 |
|  |        | Postoperatorio | 386.5 | 360 | 403    | 332    | 430 |
|  |        | 7 días         | 374   | 367 | 424    | 343    | 434 |
|  |        | 60 días        | 362   | 298 | 377    | 291    | 385 |
|  | 1 mg   | Preoperatorio  | 365.5 | 317 | 428    | 293    | 433 |
|  |        | Postoperatorio | 381   | 340 | 428    | 326    | 433 |
|  |        | 7 días         | 367   | 342 | 415    | 330    | 433 |
|  |        | 60 días        | 348   | 325 | 371    | 323    | 407 |
|  | 2 mg   | Preoperatorio  | 390.5 | 357 | 417    | 348    | 435 |
|  |        | Postoperatorio | 386   | 338 | 414    | 281    | 424 |
|  |        | 7 días         | 351   | 323 | 389    | 303    | 458 |
|  |        | 60 días        | 387   | 346 | 424    | 269    | 439 |
|  | 4 mg   | Preoperatorio  | 362   | 342 | 375    | 279    | 399 |
|  |        | Postoperatorio | 387.5 | 372 | 390    | 344    | 396 |
|  |        | 7 días         | 396.5 | 366 | 411    | 337    | 459 |
|  |        | 60 días        | 373.5 | 348 | 424    | 340    | 436 |
| Total Casos+Controles                                  |        | Preoperatorio  | 367   | 342 | 417    | 279    | 468 |
|  |        | Postoperatorio | 389   | 349 | 414    | 281    | 478 |
|  |        | 7 días         | 374   | 342 | 411    | 303    | 459 |
|  |        | 60 días        | 364   | 335 | 402    | 269    | 454 |

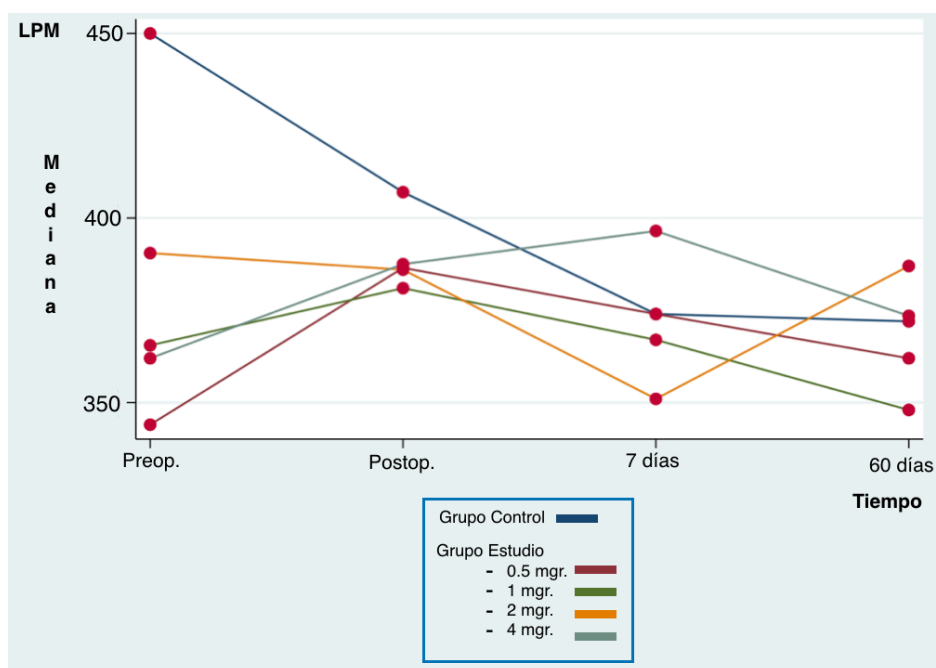


Fig. 31. Distribución de la *FC* en ambas cohortes, representada a través de su mediana durante el desarrollo del segundo objetivo.



## 2.2.1.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 24 - Fig. 32)

**Tabla 24.** Objetivo 2: Estudio estadístico analítico:Variable **FC** (Latido por minuto) - Modelo mixto de efecto aleatorio

| Grupo Casos-Controles                  |                     |                | Coeficiente   | Intervalo de Confianza 95% |        | p-valor |       |
|--|---------------------|----------------|---------------|----------------------------|--------|---------|-------|
|  | Casos-Estudio (FAV) |                | Preoperatorio |                            |        |         |       |
|  |                     | 0.5 mg         |               | -29.08                     | -60.96 | 2.80    | 0.074 |
|  |                     | 1 mg           |               | -24.58                     | -56.46 | 7.30    | 0.131 |
|  |                     | 2 mg           |               | -19.29                     | -51.17 | 12.59   | 0.236 |
|  |                     | 4 mg           |               | -16.66                     | -48.55 | 15.21   | 0.306 |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Constante (Grupo Control - Referencia) |                     |                | 424.83        | 388.28                     | 461.37 |         |       |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Grupo Tiempo                           |                     |                |               |                            |        |         |       |
|  | 0.5 mg              | Postoperatorio | 56.16         | -10.25                     | 122.59 | 0.097   |       |
|  |                     | 7 días         | 93.83         | 27.40                      | 160.25 | 0.006   |       |
|  |                     | 60 días        | 53            | -13.42                     | 119.42 | 0.118   |       |
|  | 1 mg                | Postoperatorio | 32.66         | -33.75                     | 99.09  | 0.335   |       |
|  |                     | 7 días         | 61.5          | -4.92                      | 127.92 | 0.070   |       |
|  |                     | 60 días        | 38.83         | -27.59                     | 105.25 | 0.252   |       |
|  | 2 mg                | Postoperatorio | 34.83         | -66.42                     | 66.42  | 1       |       |
|  |                     | 7 días         | 25.66         | -40.75                     | 92.09  | 0.449   |       |
|  |                     | 60 días        | 37.83         | -28.59                     | 104.25 | 0.264   |       |
|  | 4 mg                | Postoperatorio | 44.5          | -21.92                     | 110.92 | 0.189   |       |
|  |                     | 7 días         | 94            | 27.57                      | 160.42 | 0.006   |       |
|  |                     | 60 días        | 81.5          | 15.07                      | 147.92 | 0.016   |       |

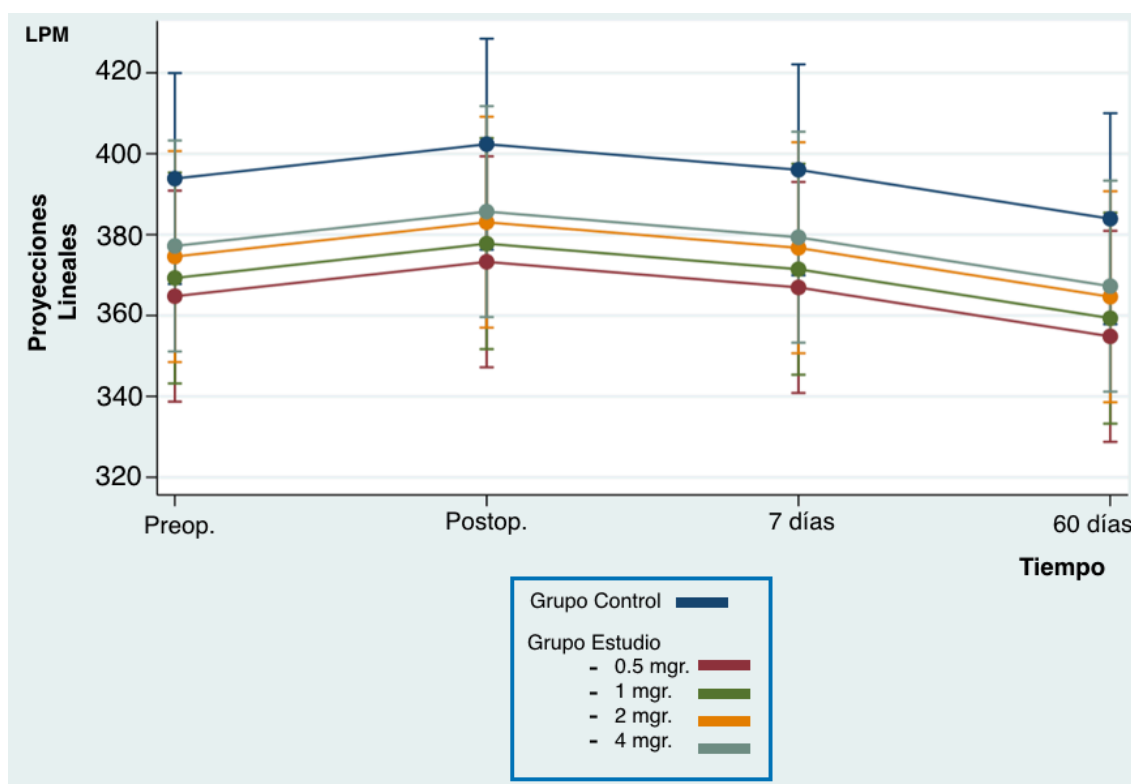


Fig. 32. Predicciones lineales de la variable *FC* en los distintos grupos analizados ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos Intervalos de Confianza del 95%.

Al analizar la situación inicial de la variable *FC*, la más elevada mediana observada correspondió al grupo *control* (450 lpm). En el otro extremo, el grupo *estudio* 0.5 mg, fue el que presentó la menor mediana (344 lpm). En el estudio estadístico analítico, las diferencias apreciadas entre los diferentes grupos, no alcanzaron significación estadística (Tabla 24).

En el postoperatorio, se observó una distribución de las medianas más compacta y centralizada, con una mediana global de 389 lpm (rango 281-478 lpm). Al observar el comportamiento de los grupos, se corroboró una tendencia global levemente ascendente, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos *estudio* y *control* (Tabla 24).

A los 7 y 60 días del desarrollo del experimento, se registraron valores estables entre los diferentes grupos, siendo las medianas globales observadas a la semana y al culminar esta segunda etapa de 374 y 364 lpm, respectivamente. De manera análoga, no se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 7 y 60 días entre los grupos *estudio* y *control*, con excepción del subgrupo de *casos* a los 7 días ( $p$  0.006).

## 2.2.2 Presión arterial media

## 2.2.2.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 25 - Fig. 33)

| Tabla 25. <u>Objetivo 2</u> : Estudio estadístico descriptivo: |        |                |       |     |        |        |     |
|--|--------|----------------|-------|-----|--------|--------|-----|
| Variable <b>PAM</b> (mmHg)                                     |        |                |       |     |        |        |     |
|  |        | Mediana        | p25   | p75 | Mínimo | Máximo |     |
| Grupo Control  |        | Preoperatorio  | 126   | 122 | 127    | 105    | 128 |
|  |        | Postoperatorio | 97    | 92  | 99     | 69     | 101 |
|  |        | 7 días         | 97.5  | 92  | 106    | 76     | 110 |
|  |        | 60 días        | 98.5  | 97  | 109    | 75     | 113 |
| Grupo Estudio (FAV)  | 0.5 mg | Preoperatorio  | 112.5 | 107 | 117    | 98     | 118 |
|  |        | Postoperatorio | 91.5  | 84  | 101    | 76     | 104 |
|  |        | 7 días         | 91    | 76  | 96     | 69     | 113 |
|  |        | 60 días        | 107   | 95  | 108    | 94     | 109 |
|  | 1 mg   | Preoperatorio  | 104   | 97  | 107    | 94     | 121 |
|  |        | Postoperatorio | 88.5  | 80  | 93     | 77     | 97  |
|  |        | 7 días         | 82    | 81  | 87     | 73     | 87  |
|  |        | 60 días        | 96.5  | 90  | 100    | 89     | 118 |
|  | 2 mg   | Preoperatorio  | 118   | 107 | 129    | 104    | 136 |
|  |        | Postoperatorio | 94    | 92  | 101    | 87     | 105 |
|  |        | 7 días         | 88    | 83  | 99     | 76     | 105 |
|  |        | 60 días        | 104.5 | 98  | 119    | 91     | 122 |
|  | 4 mg   | Preoperatorio  | 124.5 | 115 | 127    | 104    | 131 |
|  |        | Postoperatorio | 102.5 | 90  | 110    | 77     | 111 |
|  |        | 7 días         | 93.5  | 82  | 111    | 70     | 129 |
|  |        | 60 días        | 110.5 | 106 | 123    | 96     | 128 |
| Total Casos+Controles  |        | Preoperatorio  | 116.5 | 106 | 127    | 94     | 136 |
|  |        | Postoperatorio | 94    | 87  | 101    | 69     | 111 |
|  |        | 7 días         | 89    | 81  | 99     | 69     | 119 |
|  |        | 60 días        | 103.5 | 96  | 109    | 75     | 128 |

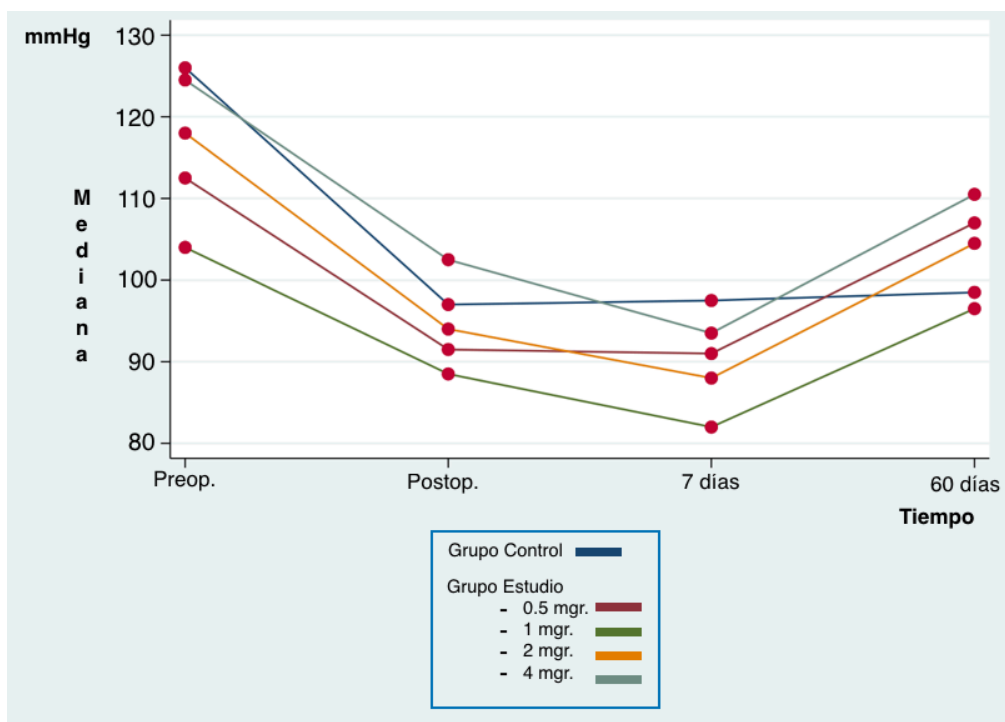


Fig. 33. Distribución de la *PAM* en ambas cohortes, representada a través de su mediana durante el desarrollo del segundo objetivo.

## 2.2.2.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 26 - Fig. 34)

**Tabla 26.** Objetivo 2: Estudio estadístico analítico:Variable **PAM** (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio

| Grupo Casos-Controles                  |                     |                | Coeficiente   | Intervalo de Confianza 95% |        | p-valor |       |
|--|---------------------|----------------|---------------|----------------------------|--------|---------|-------|
|  | Casos-Estudio (FAV) |                | Preoperatorio |                            |        |         |       |
|  |                     | 0.5 mg         |               | -3.75                      | -14.03 | 6.53    | 0.475 |
|  |                     | 1 mg           |               | -9.41                      | -19.69 | 0.86    | 0.073 |
|  |                     | 2 mg           |               | 0.16                       | -10.11 | 10.44   | 0.975 |
|  |                     | 4 mg           |               | 4.29                       | -5.99  | 11.42   | 0.413 |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Constante (Grupo Control - Referencia) |                     |                | 122.33        | 113.31                     | 131.35 |         |       |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Grupo Tiempo                           |                     |                |               |                            |        |         |       |
|  | 0.5 mg              | Postoperatorio | 10.33         | -2.00                      | 22.66  | 0.101   |       |
|  |                     | 7 días         | 4.33          | -8.00                      | 16.66  | 0.491   |       |
|  |                     | 60 días        | 16.33         | 3.99                       | 28.66  | 0.009   |       |
|  | 1 mg                | Postoperatorio | 12.66         | 0.33                       | 25.00  | 0.044   |       |
|  |                     | 7 días         | 3.33          | -9.00                      | 15.66  | 0.596   |       |
|  |                     | 60 días        | 17.66         | 5.33                       | 30.00  | 0.005   |       |
|  | 2 mg                | Postoperatorio | 6.66          | -5.66                      | 19.00  | 0.290   |       |
|  |                     | 7 días         | -3            | -15.33                     | 9.33   | 0.634   |       |
|  |                     | 60 días        | 11.66         | -0.66                      | 24.00  | 0.064   |       |
|  | 4 mg                | Postoperatorio | 7.66          | -4.66                      | 20.00  | 0.223   |       |
|  |                     | 7 días         | -0.33         | -12.66                     | 12.00  | 0.958   |       |
|  |                     | 60 días        | 15.16         | 2.83                       | 27.50  | 0.016   |       |

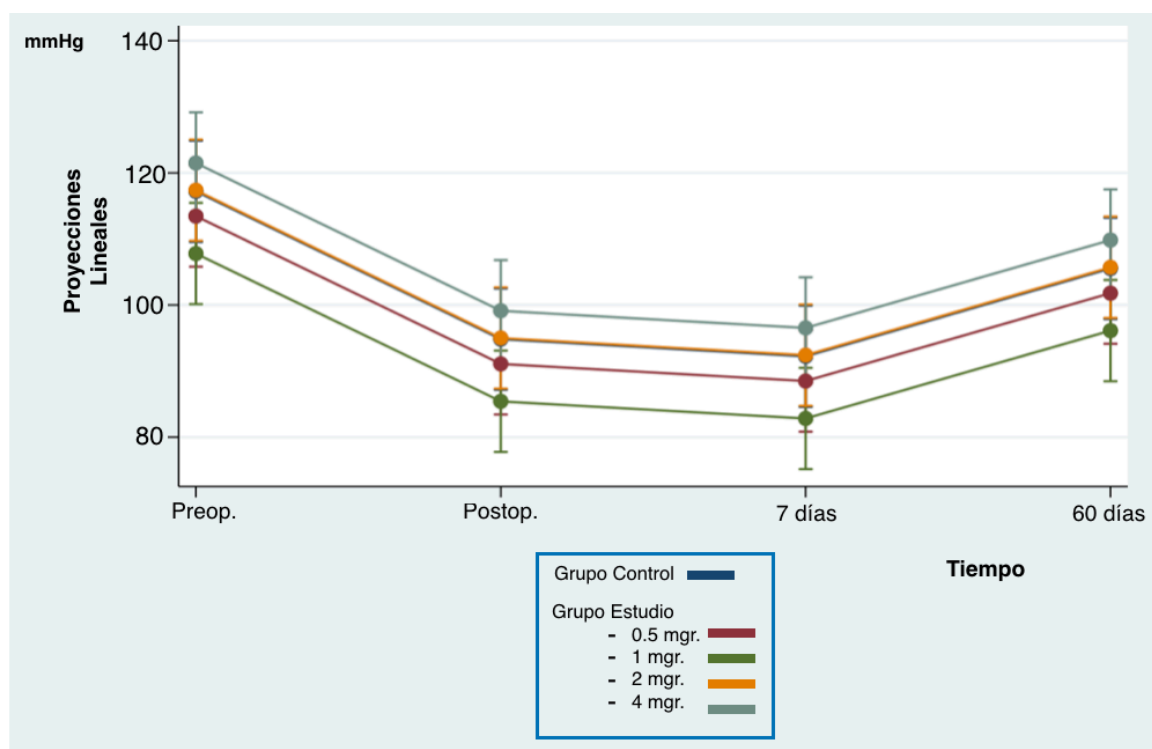


Fig. 34. Predicciones lineales de la variable PAM en los distintos grupos analizados ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En cuanto al análisis de la variable en la situación inicial durante el preoperatorio, el rango global registrado osciló entre 95 y 136 mmHg (mediana 116.5 mmHg). Al analizar esta variable en los diferentes grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el momento preoperatorio (Tabla 26).

Durante el postoperatorio se observó una disminución de las medianas registradas en todos los grupos con respecto a la situación previa. El mayor descenso correspondió al grupo *estudio* de 2 mg (disminución de 24 mmHg), y la menor caída al grupo *estudio* de 1 mg (15.5 mmHg). A los 7 días se mantiene un descenso en el grupo *estudio* aunque menos intenso que el presentado durante el postoperatorio. Esta tendencia es mas acentuada en el grupo de 4 mg, donde se observó una disminución de 9 mmHg en la mediana con respecto a su situación previa. Por otra parte, el grupo *control* con una mediana de 97.5 mmHg (76-110 mmHg), permaneció prácticamente estable con respecto al registro durante el postoperatorio. Durante el postoperatorio y a los 7 días de iniciada el experimento, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos *estudio*, con excepción del grupo *estudio* indometacina 1 mg, durante el postoperatorio ( $p$  0.044).

En el momento de finalizar este segundo objetivo (día 60), tras la administración de indometacina en el grupo *estudio*, se observó un incremento generalizado de la PAM en este grupo. El mayor incremento, se vio reflejado en la mediana grupo *estudio* de 4 mg (17 mmHg), y el menor en el grupo de 1 mg (14.5 mmHg). Estos hallazgos fueron estadísticamente significativos en los grupos *estudio* de 0.5, 1 y 4 mg ( $p$  0.009, 0.005 y 0.016, respectivamente).

## 2.2.3 Presión intracraneal

## 2.2.3.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 27 - Fig. 35)

| Tabla 27. <u>Objetivo 2:</u> Estudio estadístico descriptivo: |        |                |         |     |     |        |        |
|---|--------|----------------|---------|-----|-----|--------|--------|
| Variable <b>PIC</b> (mmHg)                                    |        |                |         |     |     |        |        |
|   |        |                | Mediana | p25 | p75 | Mínimo | Máximo |
| Grupo Control   |        | Preoperatorio  | 9.5     | 7   | 11  | 7      | 13     |
|   |        | Postoperatorio | 13.5    | 12  | 16  | 10     | 16     |
|   |        | 7 días         | 12      | 9   | 15  | 5      | 15     |
|   |        | 60 días        | 14.5    | 11  | 17  | 9      | 18     |
| Grupo Estudio (FAV)   | 0.5 mg | Preoperatorio  | 9.5     | 6   | 11  | 5      | 12     |
|   |        | Postoperatorio | 11      | 10  | 14  | 10     | 15     |
|   |        | 7 días         | 13.5    | 11  | 14  | 9      | 17     |
|   |        | 60 días        | 11.5    | 8   | 13  | 8      | 13     |
|   | 1 mg   | Preoperatorio  | 7       | 5   | 8   | 4      | 12     |
|   |        | Postoperatorio | 11      | 7   | 12  | 7      | 13     |
|   |        | 7 días         | 11      | 9   | 14  | 8      | 16     |
|   |        | 60 días        | 9.5     | 8   | 12  | 7      | 15     |
|   | 2 mg   | Preoperatorio  | 9       | 8   | 9   | 8      | 12     |
|   |        | Postoperatorio | 13      | 11  | 14  | 10     | 16     |
|   |        | 7 días         | 12.5    | 12  | 14  | 12     | 16     |
|   |        | 60 días        | 10      | 10  | 10  | 9      | 11     |
|   | 4 mg   | Preoperatorio  | 6.5     | 6   | 11  | 5      | 12     |
|   |        | Postoperatorio | 9.5     | 9   | 14  | 7      | 15     |
|   |        | 7 días         | 12      | 10  | 14  | 8      | 14     |
|   |        | 60 días        | 7.5     | 7   | 13  | 6      | 13     |
| Total Casos+Controles   |        | Preoperatorio  | 8.5     | 6   | 11  | 4      | 13     |
|   |        | Postoperatorio | 12      | 10  | 14  | 7      | 16     |
|   |        | 7 días         | 12.5    | 10  | 14  | 5      | 17     |
|   |        | 60 días        | 10      | 8   | 13  | 6      | 18     |



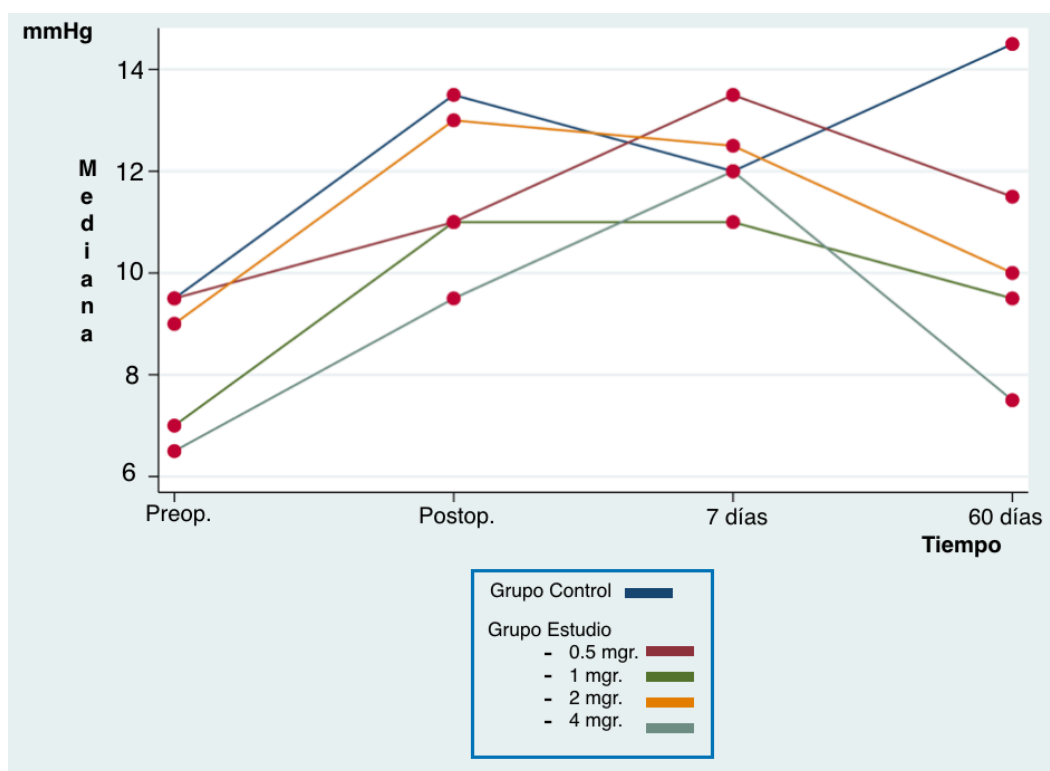


Fig. 35. Distribución de la *PIC* en ambas cohortes, representada a través de su mediana durante el desarrollo del segundo objetivo.

## 2.2.3.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 28 - Fig. 36)

**Tabla 28** Objetivo 2: Estudio estadístico analítico:Variable **PIC** (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio

| Grupo Casos-Controles                  |                     |                | Coeficiente   | Intervalo de Confianza 95% |        | p-valor |       |
|--|---------------------|----------------|---------------|----------------------------|--------|---------|-------|
|  | Casos-Estudio (FAV) |                | Preoperatorio |                            |        |         |       |
|  |                     | 0.5 mg         |               | -0.95                      | -3.53  | 1.61    | 0.465 |
|  |                     | 1 mg           |               | -2.33                      | -4.90  | 0.23    | 0.076 |
|  |                     | 2 mg           |               | -0.79                      | -3.36  | 1.78    | 0.547 |
|  |                     | 4 mg           |               | -2.29                      | -4.86  | 0.28    | 0.081 |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Constante (Grupo Control - Referencia) |                     |                | 9.5           | 7.36                       | 11.63  |         |       |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Grupo Tiempo                           |                     |                |               |                            |        |         |       |
|  | 0.5 mg              | Postoperatorio | -1            | -3.57                      | 1.57   | 0.446   |       |
|  |                     | 7 días         | 2.33          | -0.23                      | 4.90   | 0.075   |       |
|  |                     | 60 días        | -2.5          | -5.07                      | 0.07   | 0.057   |       |
|  | 1 mg                | Postoperatorio | -1            | -3.57                      | 1.57   | 0.446   |       |
|  |                     | 7 días         | 2.5           | -0.07                      | 5.07   | 0.057   |       |
|  |                     | 60 días        | -1.5          | -4.07                      | 1.07   | 0.253   |       |
|  | 2 mg                | Postoperatorio | -0.33         | -2.90                      | 2.23   | 0.799   |       |
|  |                     | 7 días         | 2.16          | -0.40                      | 4.73   | 0.099   |       |
|  |                     | 60 días        | -3.66         | -6.23                      | -1.09  | 0.005   |       |
|  | 4 mg                | Postoperatorio | -1.16         | -3.73                      | 1.40   | 0.374   |       |
|  |                     | 7 días         | 2             | -0.57                      | 4.57   | 0.127   |       |
|  |                     | 60 días        | -3.33         | -5.90                      | -0.761 | 0.011   |       |

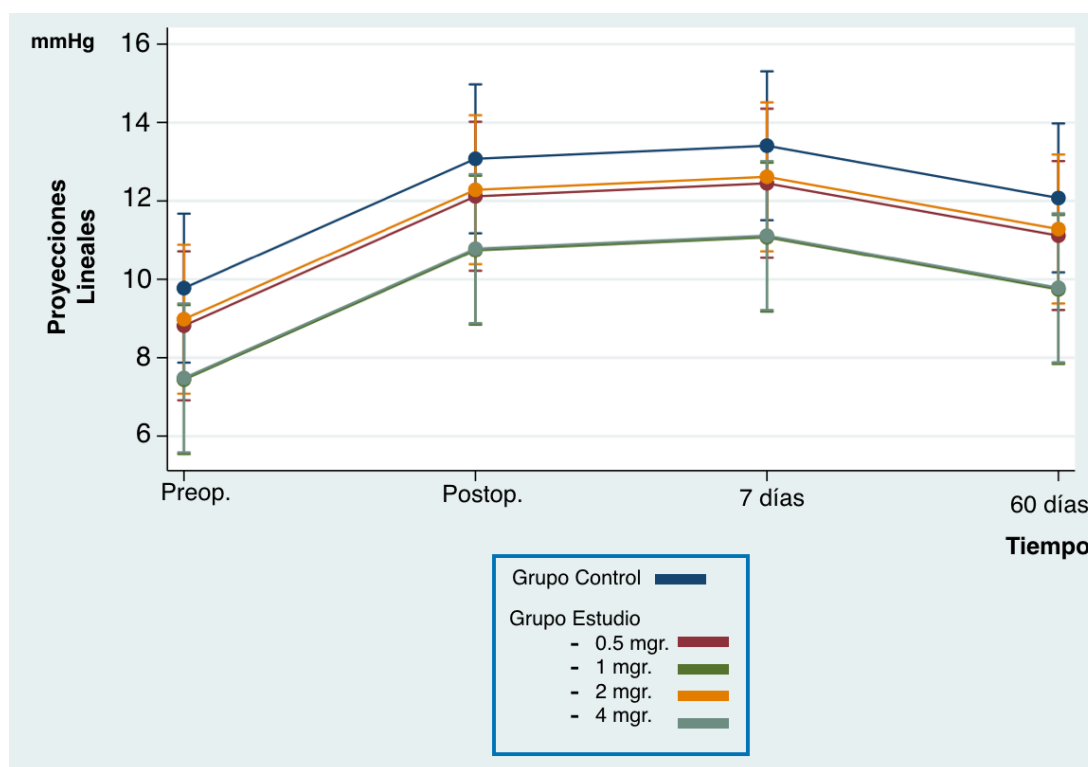


Fig. 36. Predicciones lineales de la variable PIC en los distintos grupos analizados ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Al analizar la situación basal durante el preoperatorio, la mediana global de los grupos *estudio* y *control*, fue de 8.5 mmHg (rango de 4-13 mmHg). La mediana mas elevada se registró en el grupo *estudio* 0.5 mg (9.5 mmHg), y la más baja en el grupo de 4 mg (6.5 mmHg). Al realizar el estudio analítico estadístico de esta fase, los hallazgos observados entre los diferentes subgrupos de *estudio* y el grupo *control*, no presentaron significación estadística (Tabla 28).

En el postoperatorio se observó un incremento en todos los registros, independientemente del grupo considerado. El mayor incremento se observó en el grupo *control* (4 mmHg con respecto a su situación previa). Por otra parte, la menor mediana en esta instancia correspondió al subgrupo 4 mg (9.5 mmHg). Las diferencias observadas entre los grupos, al igual que en la situación preoperatoria no presentaron significación estadística (Tabla 28).

A los 7 días, se observó una estabilización generalizada en todos los grupos, con una mediana global de 12.5 mmHg (5-17 mmHg). Sin embargo, se registró una leve tendencia a cifras mayores con respecto a la situación previa en los subgrupos *estudio* 0.5 y 4 mg; en

contrapartida, se observó una leve tendencia a valores menores en el subgrupo 2 mg y en el grupo *control*. Las diferencias observadas entre los grupos, al igual que las instancias previas, tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 28).

Al finalizar este segundo objetivo y previo al cierre de las FAV, se observaron registros muy dispersos entre los distintos grupos analizados (rango 6-18 mmHg). En el grupo *estudio*, observamos una estabilización de los registros. Los valores registrados durante esta instancia en los grupos *estudio* fueron significativamente menores que el grupo *control*, con excepción del grupo *estudio* 1 mg ( $p$  0.253).

## 2.2.4 Presión de perfusión cerebral

## 2.2.4.1 Estudio estadístico descriptivo

(Tabla 29 - Fig. 37)

| Tabla 29. Objetivo 2: Estudio estadístico descriptivo: |        |                |         |     |     |        |        |
|--|--------|----------------|---------|-----|-----|--------|--------|
| Variable <b>PPC</b> (mmHg)                             |        |                |         |     |     |        |        |
|  |        |                | Mediana | p25 | p75 | Mínimo | Máximo |
| Grupo Control  |        | Preoperatorio  | 114.5   | 114 | 117 | 98     | 119    |
|  |        | Postoperatorio | 83      | 79  | 83  | 59     | 87     |
|  |        | 7 días         | 89      | 80  | 92  | 66     | 95     |
|  |        | 60 días        | 86      | 80  | 92  | 64     | 99     |
| Grupo Estudio (FAV)                                    | 0.5 mg | Preoperatorio  | 104     | 95  | 109 | 88     | 112    |
|  |        | Postoperatorio | 81      | 69  | 87  | 66     | 93     |
|  |        | 7 días         | 78.5    | 62  | 83  | 52     | 104    |
|  |        | 60 días        | 95.5    | 82  | 100 | 82     | 100    |
|  | 1 mg   | Preoperatorio  | 95.5    | 90  | 101 | 89     | 113    |
|  |        | Postoperatorio | 79      | 68  | 84  | 67     | 86     |
|  |        | 7 días         | 69      | 67  | 75  | 64     | 79     |
|  |        | 60 días        | 87      | 80  | 89  | 77     | 109    |
|  | 2 mg   | Preoperatorio  | 109     | 98  | 121 | 92     | 128    |
|  |        | Postoperatorio | 82.5    | 78  | 91  | 71     | 91     |
|  |        | 7 días         | 75.5    | 67  | 85  | 64     | 93     |
|  |        | 60 días        | 94.5    | 89  | 109 | 80     | 112    |
|  | 4 mg   | Preoperatorio  | 114.5   | 108 | 118 | 98     | 126    |
|  |        | Postoperatorio | 90.5    | 76  | 101 | 68     | 103    |
|  |        | 7 días         | 82      | 68  | 103 | 59     | 105    |
|  |        | 60 días        | 100.5   | 99  | 110 | 90     | 120    |
| Total Casos+Controles                                  |        | Preoperatorio  | 108.5   | 98  | 115 | 88     | 128    |
|  |        | Postoperatorio | 83      | 74  | 87  | 59     | 103    |
|  |        | 7 días         | 77.5    | 67  | 87  | 52     | 105    |
|  |        | 60 días        | 91.5    | 84  | 100 | 64     | 120    |

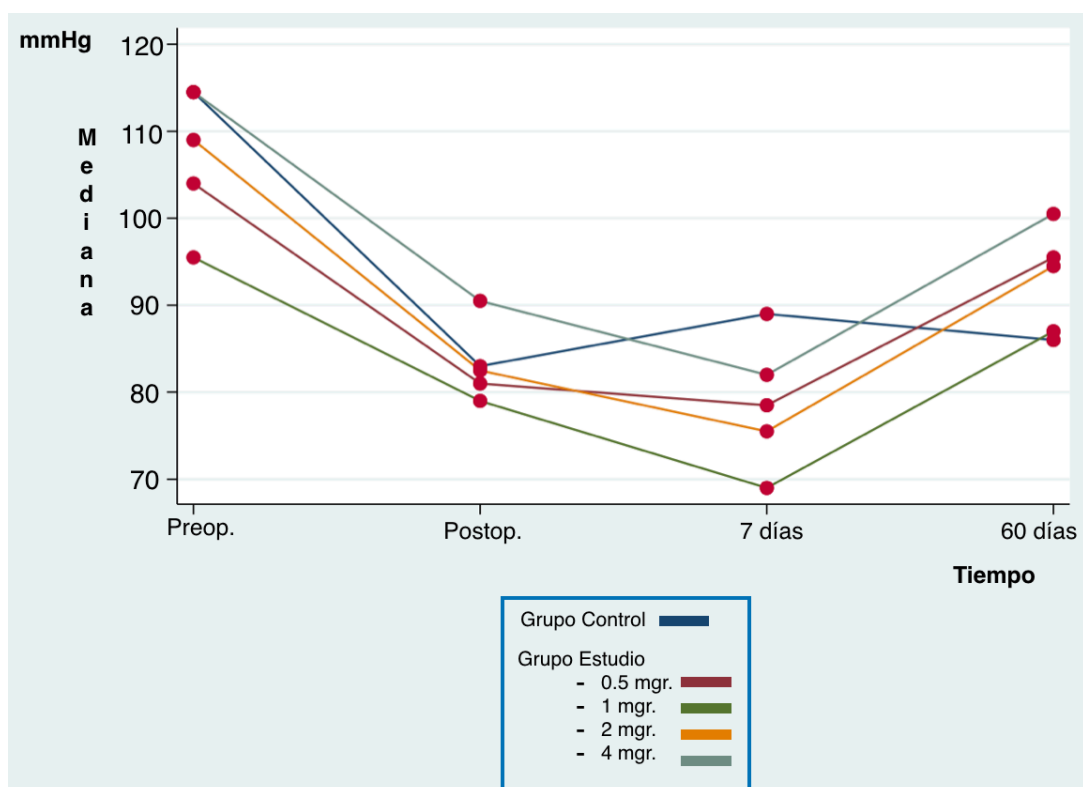


Fig. 37. Distribución de la *PPC* en ambas cohortes, representada a través de su mediana durante el desarrollo del segundo objetivo.

## 2.2.4.2 Estudio estadístico analítico

(Tabla 30 - Fig. 38)

**Tabla 30.** Objetivo 2: Estudio estadístico analítico:Variable **PPC** (mmHg) - Modelo mixto de efecto aleatorio

| Grupo Casos-Controles                  |                     |                | Coeficiente   | Intervalo de Confianza 95% |        | p-valor |       |
|--|---------------------|----------------|---------------|----------------------------|--------|---------|-------|
|  | Casos-Estudio (FAV) |                | Preoperatorio |                            |        |         |       |
|  |                     | 0.5 mg         |               | -2.79                      | -12.95 | 7.36    | 0.590 |
|  |                     | 1 mg           |               | -7.08                      | -17.24 | -3.07   | 0.172 |
|  |                     | 2 mg           |               | 0.95                       | -9.20  | 11.11   | 0.853 |
|  |                     | 4 mg           |               | 6.58                       | --3.57 | 16.74   | 0.204 |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Constante (Grupo Control - Referencia) |                     |                | 112.83        | 103.70                     | 121.95 |         |       |
|  |                     |                |               |                            |        |         |       |
| Grupo Tiempo                           |                     |                |               |                            |        |         |       |
|  | 0.5 mg              | Postoperatorio | 11.33         | -1.65                      | 24.32  | 0.087   |       |
|  |                     | 7 días         | 2             | -10.98                     | 14.98  | 0.763   |       |
|  |                     | 60 días        | 18.83         | 5.84                       | 31.82  | 0.004   |       |
|  | 1 mg                | Postoperatorio | 13.66         | 0.67                       | 26.65  | 0.039   |       |
|  |                     | 7 días         | 0.83          | -12.15                     | 13.82  | 0.900   |       |
|  |                     | 60 días        | 19.16         | 6.17                       | 32.15  | 0.004   |       |
|  | 2 mg                | Postoperatorio | 7             | -5.98                      | 19.98  | 0.291   |       |
|  |                     | 7 días         | -5.16         | -18.15                     | 7.82   | 0.436   |       |
|  |                     | 60 días        | 15.33         | 2.34                       | 28.32  | 0.021   |       |
|  | 4 mg                | Postoperatorio | 8.83          | -4.15                      | 21.82  | 0.183   |       |
|  |                     | 7 días         | -2.33         | -15.32                     | 10.65  | 0.725   |       |
|  |                     | 60 días        | 18.5          | 5.51                       | 31.48  | 0.005   |       |

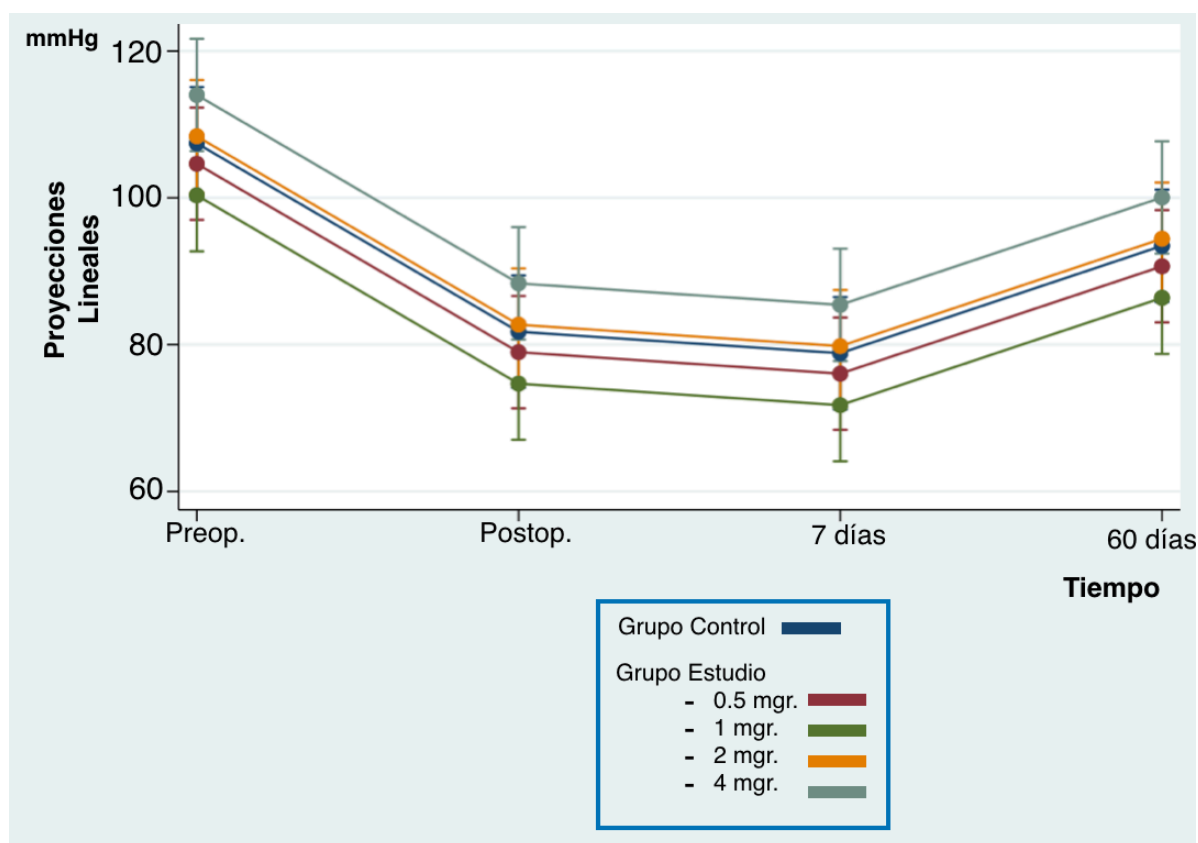


Fig. 38. Predicciones lineales de la variable PPC en los distintos grupos analizados ajustadas al grupo tiempo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Al analizar la situación basal de la variable PPC de ambas cohortes, se observó una mediana de 108.5 mmHg (88-128 mmHg). Las medianas más elevadas fueron observadas en el grupo *control* y grupo *estudio* 4 mg (114.5 mmHg); el menor registro correspondió al grupo *estudio* 1 mg (95.5 mmHg). Las diferencias observadas entre los diferentes grupos analizados, no reportaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 30).

En el postoperatorio, se observó una disminución generalizada de los valores registrados para esta variable, siendo la mediana global de 83 mmHg (rango 59-103 mmHg). Sin embargo, este descenso sólo fue significativo en el grupo *estudio* 1 mg ( $p$  0.039).

A los 7 días, se observó una estabilización de los registros de la variable PPC en prácticamente la totalidad de los grupos. La mediana global fue de 77.5 mmHg, siendo el mayor y la menor registro los observados en el grupo *control* y en el grupo *estudio* 1 mg, respectivamente. En el estudio analítico correspondiente, las diferencias observadas entre los grupos no alcanzaron la significación estadística (Tabla 30).



Al finalizar el desarrollo de este segundo objetivo y tras la administración de indometacina, se observó registros mas elevados de la variable PPC en todos los grupos *estudio* indometacina con respecto al grupo *control*. Las diferencias observadas entre las cohortes, alcanzaron la significación estadística ( $p < 0.05$ ).

### 2.3 Análisis de la integridad de la barrera hematoencefálica

Tras el restablecimiento de la perfusión cerebral como consecuencia del cierre de la FAV, se observó macroscópicamente extravasación de NaFl en los animales incluidos en ambos grupos, tanto control como estudio. La distribución fue homogénea, con afectación de ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo la tinción fue más tenue en los especímenes que recibieron indometacina frente al grupo control, sin observarse diferencias atribuibles a las distintas dosis administradas del fármaco (Fig. 39).

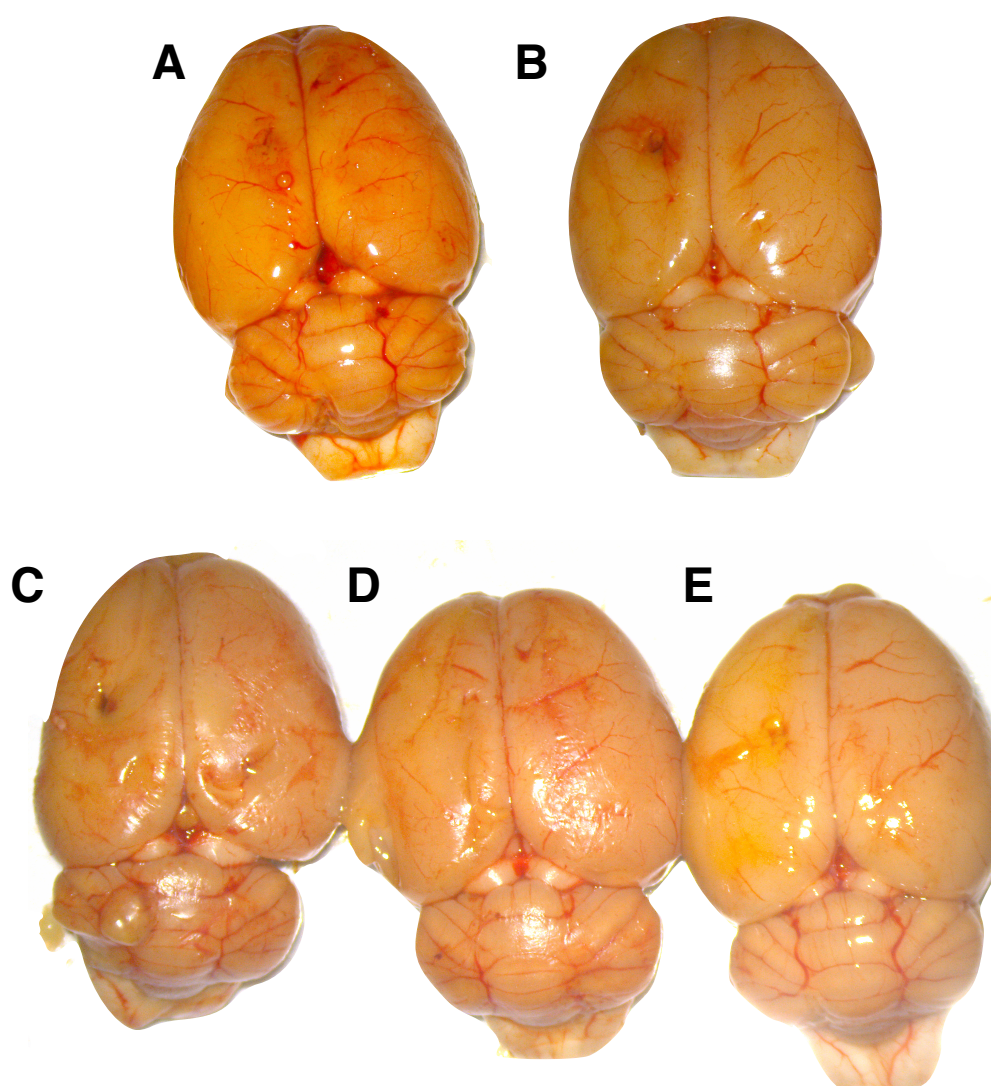


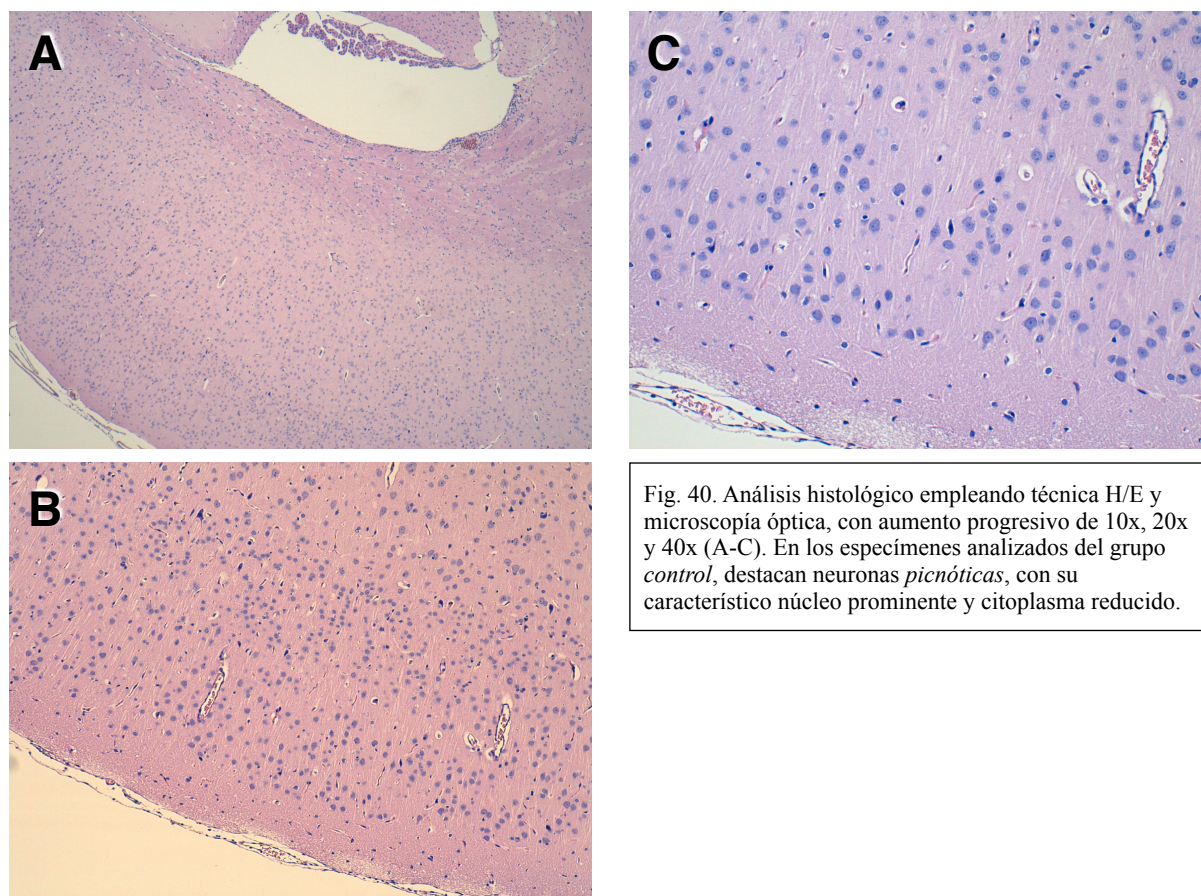
Fig. 39. Distribución presentada por la NaFl, tras el restablecimiento de la PPC normal, en el grupo *control*,(A) y los subgrupos *estudio* 0.5 mg, 1 mg, 2 y 4 mg.(B-E)

## 2.4 Análisis histológico

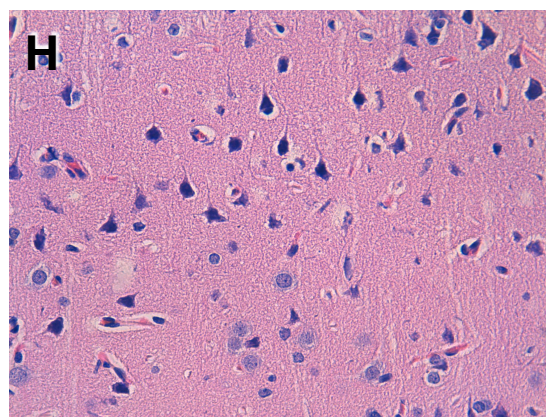
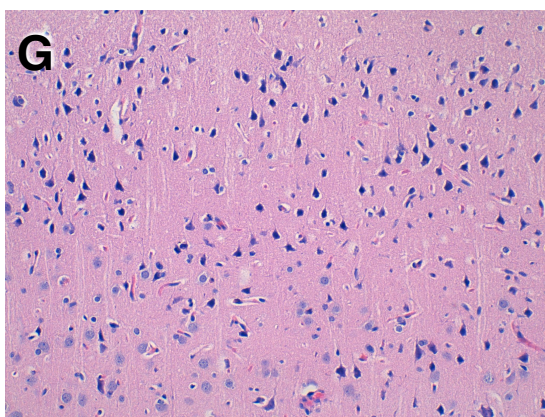
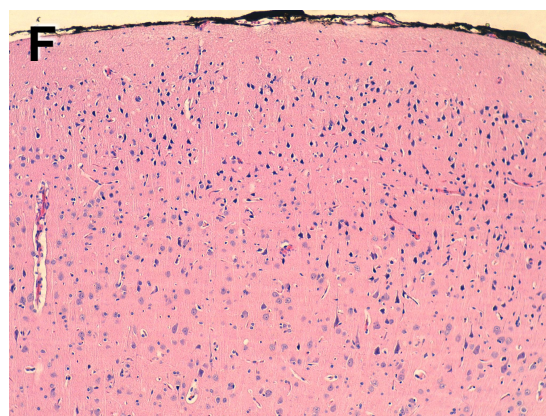
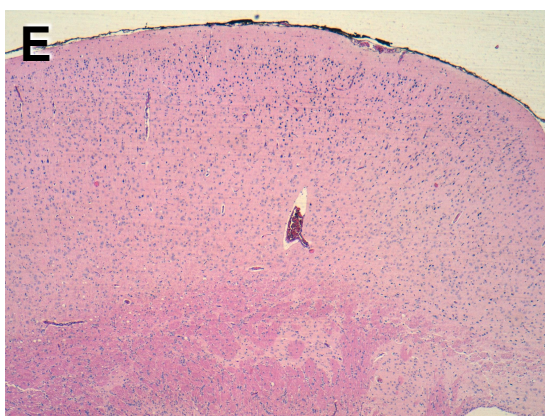
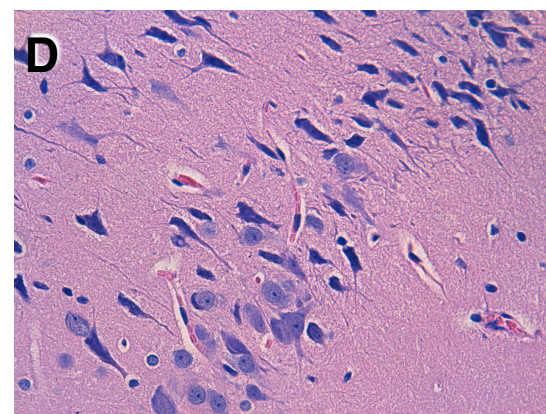
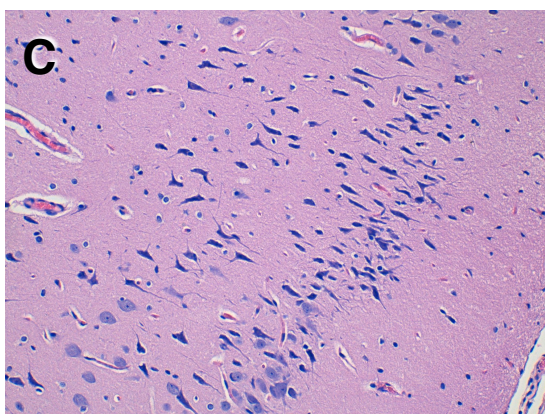
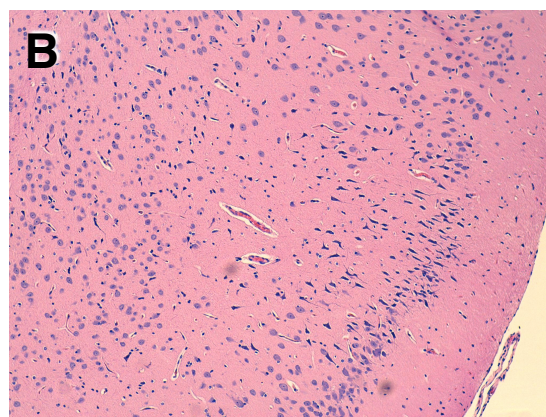
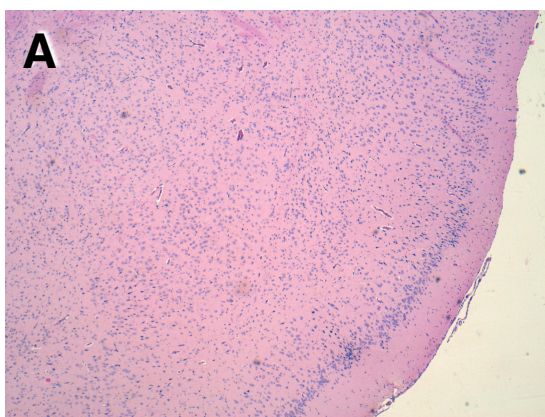
La evaluación histológica fue llevada a cabo nuevamente por un colaborador especialista en Anatomía Patológica (JF) empleando como medio de visualización microscopía óptica, y de tinción H/E.

En ambas cohortes se observaron alteraciones morfológicas neuronales relacionadas con necrosis celular, como las descritas en el primer objetivo (disminución tamaño citoplasmático asociada a núcleos neuronales picnóticos).

En el grupo *control*, la extensión de este hallazgo fue amplia, presentándose en todas las capas de la corteza cerebral analizada (Fig. 40). Por otra parte, en la cohorte *estudio*, la distribución observada de estas alteraciones neuronales morfológicas fue mas localizada, siendo de tipo focal - parcheado. Al analizar los diferentes subgrupos de la cohorte *estudio*, en relación a las dosis de indometacina empleada, no se observaron diferencias entre los mismos (Fig. 41).









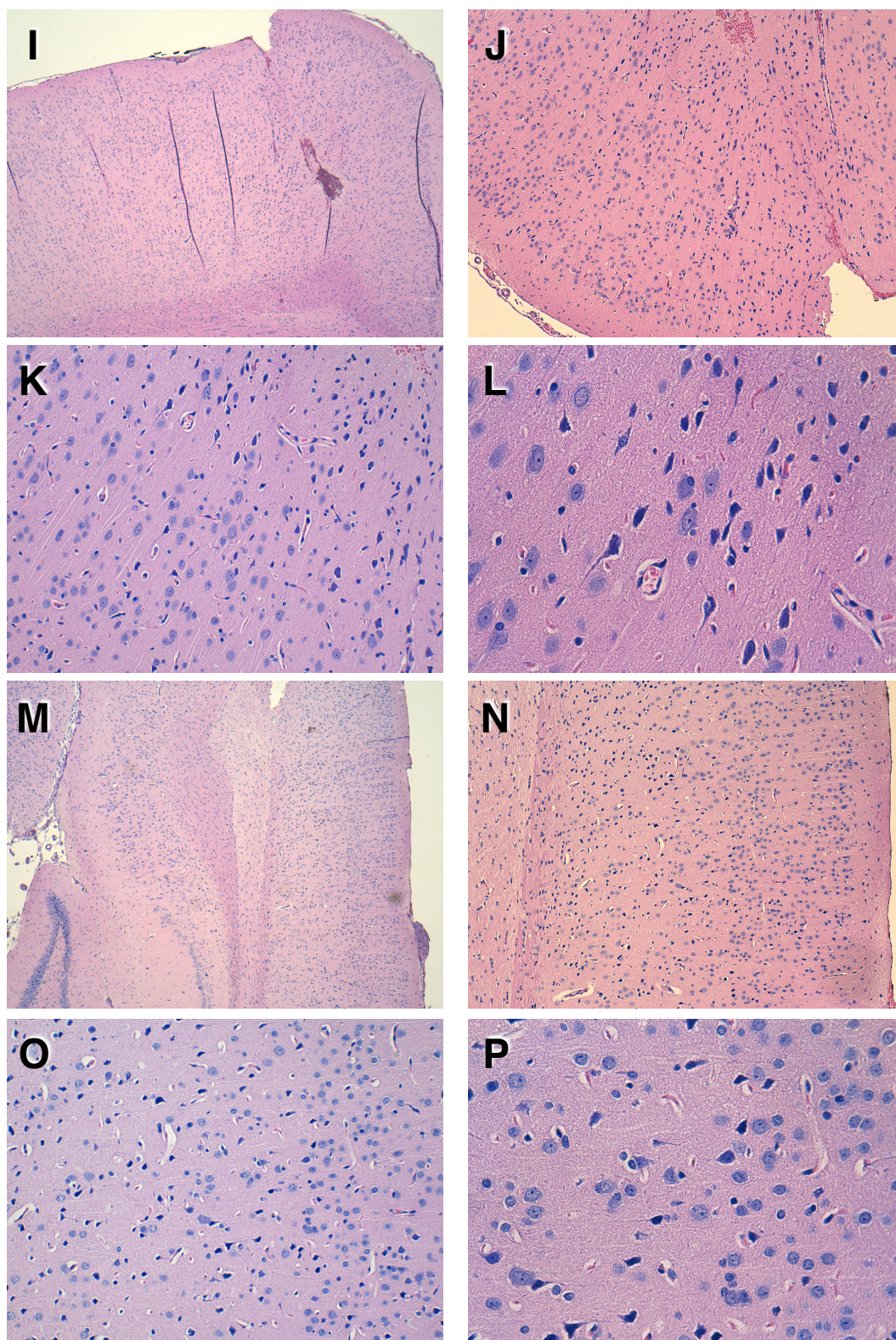


Fig. 41. Análisis histológico empleando técnica H/E y microscopía óptica, con aumento progresivo de 10x, 20x, 40x y 100x, en el grupo *estudio* con indometacina 0.5 mg (A-D), 1 mg (E-H), 2 mg (I-L), y 4 mg (M-P). Destaca la distribución localizada de tipo focal - parcheado de las neuronas picnóticas, no observándose diferencias entre los diferentes subgrupos.

# Discusión

## **1. Consideraciones generales**

Las MAVc constituyen las lesiones vasculares intracraneales sintomáticas más frecuentemente diagnosticadas.<sup>100</sup> Las mismas representan aproximadamente el 2% de todos los ictus cerebrales y el 38% de las hemorragias cerebrales espontáneas en pacientes de entre 15 y 45 años.<sup>205</sup> La probabilidad de presentar un nuevo evento hemorrágico durante el primer año posterior puede alcanzar hasta un 16%, asociando un 45% y 9% de morbilidad y mortalidad, respectivamente.<sup>100</sup>

Es fundamental conocer y comprender la *historia natural* de estas lesiones, al igual que los riesgos relacionados con las alternativas terapéuticas, con el fin de tomar una decisión personalizada en cada paciente. Cuando se hace referencia a la *historia natural* de las MAVc suele resaltarse el factor relativo al riesgo probable de hemorragia y la morbimortalidad secundaria ligada a la misma. Sin embargo, a la hora de tomar decisiones valorando las diferentes alternativas terapéuticas debe ser tenido en cuenta el componente de ansiedad e incertidumbre (frecuentemente no registrado),<sup>29</sup> que el paciente portador de una MAVc asocia.

Diferentes teorías se han propuesto para explicar las complicaciones observadas en el tejido parenquimatoso circundante a la MAVc tras la exclusión de la misma.<sup>110,112</sup> Actualmente, y a pesar de ser controvertido, el FRPPCN constituye una de las principales explicaciones fisiopatogénicas de estas complicaciones.<sup>102,111,206</sup>

En la actualidad, no se dispone de medidas preventivas o terapéuticas que tengan nivel de evidencia suficiente como para generalizar su recomendación frente al FRPPCN. Por ser una complicación temida, con una incidencia incierta y no completamente comprendida, la mayoría de las medidas empleadas suele basarse en experiencias personales.

98,103,113,115,119,120,123

## 2. Situación hemodinámica basal en malformaciones arteriovenosas cerebrales y el tejido cerebral circundante

Olivecrona y Tönnis postularon que los cambios hemodinámicos observados en lo que inicialmente denominaron como “*Aneurismas Arteriovenosos*” eran responsables, al menos en parte, de las manifestaciones clínicas registradas.<sup>48</sup> Observaron que la resistencia vascular periférica se encontraba disminuida debido a un mecanismo de *shunt* sanguíneo hacia el drenaje venoso directamente, sin una barrera capilar intermedia.<sup>48</sup> Así, la velocidad del FSC a nivel de las arterias aferentes se encuentra aumentada,<sup>102</sup> con valores que en ocasiones superan el doble de los observados en circulación normal distal a la MAVc,<sup>207</sup> sin observarse un aumento del metabolismo cerebral.<sup>208</sup> Esta característica es lo que define a las MAVc como de *alto flujo*.<sup>29,30,99,100</sup> En contrapartida, en áreas periféricas a MAVc se observa un descenso en el FSC regional y una situación de hipoxia tisular,<sup>122,209</sup> responsables de la caída del PPC regional.<sup>210-213</sup> Esta situación ha sido explicada por lo que se denominó fenómeno de *robo vascular*.<sup>46,72,101,102,112,121,214</sup>

La respuesta fisiológica vascular frente a un descenso en la PPC consiste en vasodilatación.<sup>103,112,210,212</sup> Este fenómeno adaptativo, conocido como autoregulación vascular cerebral,<sup>212</sup> consiste en la capacidad de los vasos intracraneales de modificar su diámetro en respuesta a los cambios en la PPC o en la concentración de CO<sub>2</sub>, con el fin de mantener el FSC por encima del umbral de isquemia, a pesar de cambios significativos en la PAM y/o PIC.<sup>102,112</sup> En este momento, los capilares, arteriolas y vénulas, toman un rol más activo en la resistencia vascular.<sup>215,216</sup> Este mecanismo adaptativo se encuentra particularmente alterado en el tejido parenquimatoso circundante a la MAVc.<sup>102,112</sup>

Con respecto a las arterias aferentes, el tamaño y el número de las mismas, puede tener un impacto en la hemodinámica local, afectando directamente en el tamaño del nido, al mismo tiempo que podría influir en la probabilidad de un evento hemorrágico secundario.<sup>44,53,97,206,213</sup> Con el fin de conocer la distribución de la PA cerebral por áreas, ésta fue estudiada a través de procedimientos endovasculares, encontrándose una disminución en áreas circundantes a la MAVc,<sup>212</sup> lo que llevó a llamar a estas áreas como los márgenes hipotensivos de las MAVc.<sup>212</sup>

Estudios de imagen centrados en la perfusión de los tejidos, determinaron que la perfusión venosa es hasta un tercio superior que la observada en el nido, incluso



encontrándose por encima de la registrada corticalmente;<sup>99</sup> esto se ve reflejado en los valores de presión registrados en las venas de drenajes, las cuales son superiores a la presión venosa sistémica.<sup>112,207</sup> Estos hallazgos sugieren una situación, previa al tratamiento, de hipertensión venosa. El aumento de la perfusión venosa y del volumen sanguíneo relativo puede tener diferentes efectos, pudiendo afectar el drenaje del LCR y, como consecuencia de esto, aumentar la PIC.<sup>63</sup>

El descenso sostenido del FSC en el parénquima normal adyacente a una MAVc, representa una disminución de la PPC como resultado de la combinación de hipotensión arterial e hipertensión venosa. Esta última podría explicarse como consecuencia de la obstrucción al drenaje venoso producido por la MAVc. La alteración de esta respuesta fisiológica adaptativa ha sido estudiada postulándose diferentes teorías explicativas:

- Parálisis vasomotora:

Se refiere a la incapacidad de respuesta vasoactiva efectiva en el tejido parenquimatoso periférico a la MAVc, frente a los cambios de PPC.<sup>118,121,210,214,217</sup>

- Adaptación a la hipoperfusión crónica:

Young et al.<sup>218</sup> midieron el FSC, la PA sistémica y la PA cortical en regiones periféricas a las MAVc, antes e inmediatamente después del tratamiento definitivo de MAVc, encontrándose un aumento del FSC sin elevación de la PA sistémica, demostrando que los vasos periféricos mantenían su capacidad de autoregulación.<sup>211,218</sup> Los autores concluyeron que no es que se haya perdido la función regulatoria a nivel vascular, sino que es un proceso de adaptación a la hipotensión arterial crónica, donde la curva de autoregulación sufre un ajuste hacia la *izquierda*, con el fin de mantener un FSC constante con unas PPC inferiores a las habituales.<sup>72,211,212,218-220</sup>

### 3. Consideraciones hemodinámicas relacionadas al fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal

La resección y/u obliteración de las MAVc se relaciona con una redirección del FSC hemisférico,<sup>98,112,221,222</sup> produciendo un cambio repentino y abrupto del flujo hacia uno de mayor perfusión.<sup>112,121</sup>

Lo et al. presentó un modelo teórico biomatemático acerca de los cambios hemodinámicos observados en las MAVc, donde el fenómeno de *robo* es inversamente proporcional a la resistencia que ofrece la MAVc. De igual manera, la producción de un FRPPCN en tejido periférico depende de la relación existente entre la resistencia ofrecida por la vasculatura circundante y la posibilidad de un resto de MAVc posterior al tratamiento.<sup>214</sup>

Se han demostrado cambios hemodinámicos tras la resección y/u obliteración de las MAVc relacionados con la afectación de la BHE.<sup>131,223</sup> Este hallazgo es comparable al observado en los cuadros de reperfusión tras la revascularización en enfermedad carotídea, con daños tisulares asociados a liberación de factores inflamatorios, como son las citoquinas y los radicales libres de oxígeno.<sup>121,216</sup> Éstos han sido valorados como posible causa bioquímica implicada en la aparición de edema, inflamación y hemorragia.<sup>221,224</sup>

La ruptura de una MAVc, al igual que la manipulación asociada a los diferentes tratamientos, puede producir alteraciones hemodinámicas permanentes.<sup>225</sup> Preservar el drenaje venoso hasta conseguir un cierre o resección completo de la MAVc ha sido uno de los pilares más relevantes dentro del manejo quirúrgico o endovascular de esta patología.<sup>68,101</sup> El no hacerlo se ha asociado con un efecto perjudicial sobre la PPC y la resistencia intranidal con riesgo potencial de hemorragia.<sup>33,53</sup> Como se ha comentado con anterioridad, la presión venosa previo a la exclusión de la MAVc se encuentra por debajo de los valores sistémicos;<sup>112</sup> tras la oclusión, se acerca a los valores considerados normales.<sup>112</sup> Siguiendo la misma tendencia, la PPC y el FSC aumenta en el tejido periférico circundante a la MAVc con la exclusión de la malformación vascular de ésta.<sup>112,122</sup> La PA basal a nivel de la arteria aferente se encuentra elevada con respecto al tejido parenquimatoso circundante pero por debajo de los valores registrados en la PA sistémica. Tras la oclusión de las MAVc este parámetro retoma los valores normales.<sup>102,112,121</sup>

#### 4. Alteraciones histológicas en áreas circundantes a malformaciones arteriovenosas cerebrales

La búsqueda de una correlación entre los cambios hemodinámicos asociados al FRPPCN y los hallazgos anatomopatológicos observados ha sido objeto de estudio.

112,135,191,218,226-228

La observación del tejido parenquimatoso cerebral periférico a las MAVc empleando microscopía óptica y técnicas de H/E permitió destacar capilares anormalmente dilatados como signo de sobrecarga venosa e hiperemia en hasta un 90% de los casos.<sup>191,218,229</sup> El hecho de que muchos de los mismos no se encuentren *rotos*, habla a favor de un período de adaptación compensatorio crónico,<sup>191</sup> teniendo como potencial explicación la hipoperfusión local crónica.<sup>191</sup> En la misma localización se ha descrito la presencia de gliosis reactiva, como signo indirecto y en relación al fenómeno de *robo vascular*.<sup>100,191,230</sup>

En condiciones normales, hasta el 85% del área circunferencial de los capilares se encuentra cubierto por prolongaciones gliales (podocitos) sin prácticamente espacio libre.<sup>226</sup> Un hallazgo bastante característico fue la de un espacio pericapilar,<sup>191</sup> generalmente cubierto con hematíes *atrapados* en el mismo, sin llegar a afectar el mismo espacio;<sup>191</sup> en ocasiones, se produce una disrupción del mismo y extravasación de hematíes.<sup>191</sup>

El tiempo exacto en el cual la apoptosis celular del parénquima cerebral ocurre es incierto.<sup>231</sup> En relación a necrosis celular, otro hallazgo característico que fue descrito en aproximadamente el 90% de los casos fue el de la presencia de una degeneración de las neuronas localizadas en esta área.<sup>191</sup> La misma, se caracterizó por la presencia de núcleos picnóticos, citoplasma *oscuro*, incremento del número de astrocitos y/o edema cerebral.<sup>191</sup> En contrapartida, las áreas cerebrales analizadas como controles, no presentaron estas características.<sup>191</sup>

Los cambios en el flujo asociados a cambios en el endotelio venoso en la MAVc fueron asimismo estudiados.<sup>100,114</sup> Se observó que la presión de perfusión a nivel venoso producía una inflamación a nivel endotelial, deformación celular, desintegración y erosión; esto asocia trombosis local y posterior hiperemia oclusiva.<sup>74</sup> Estos hallazgos han sido demostrados a nivel de cambios endoteliales y alteración en la función de VEGF y receptores notch 4.<sup>100</sup>

## **5. Análisis de los modelos animales empleados en el estudio del fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal**

Con el fin de reproducir las alteraciones hemodinámicas basales y los cambios sufridos tras el establecimiento de un tratamiento en el tejido parenquimatoso cerebral adyacente a las MAVc, se han desarrollado diferentes modelos animales específicos.

<sup>98,125-127,232,233</sup> Éstos permiten comprender, explicar y estudiar las complicaciones asociadas, al igual que permiten ensayar alternativas preventivas y/o terapéuticas.<sup>100</sup>

La mayoría de los modelos animales diseñados con el objetivo de estudiar las MAVc se basan en la creación de una FAV, en general extracraneal, con el objetivo de reproducir el fenómeno de *robo vascular* e hipoperfusión cerebral crónica secundario.<sup>135</sup>

Diferentes animales han sido empleados, siendo el primer modelo desarrollado por **Spetzler et al**,<sup>98</sup> en concordancia con la presentación de la teoría explicativa del FRPPCN.<sup>98</sup> Los animales utilizados fueron gatos, creándose una FAV extracraneal término-terminal entre la porción rostral de la ACC y el extremo caudal de la VYI o VYE. Por medio de esta anastomosis se consiguió una aferencia vascular hacia el proceso fistuloso proveniente desde la ACI contralateral al igual que desde la circulación posterior; simultáneamente, se consiguió un flujo *retrogrado* también hacia la FAV, desde el sistema venoso, consiguiendo reproducir el fenómeno de robo vascular.<sup>98</sup>

Los animales fueron estudiados angiográficamente tras seis semanas desde la producción de la FAV, objetivándose una dilatación distal y proximal a la fistula, en alrededor del 15% de los especímenes.<sup>98</sup> Las variables hemodinámicas, principalmente la PA sistémica, y su modificaciones como consecuencia de la administración de fármacos vasoactivos (dopamina-nitroprusiato sódico), así como variaciones en la presión parcial de CO<sub>2</sub> como consecuencia de hipo-hiperventilación, fueron estudiados en estado basal, durante el experimento y tras la oclusión temporal de la FAV. El análisis de aquellos animales donde la FAV permaneció permeable durante toda la investigación, demostró una pérdida de la capacidad de autoregulación vascular.<sup>98</sup> Las variaciones en el flujo sanguíneo a través de la FAV, mostraron cierta dependencia con los cambios en la PA sistémica, principalmente farmacológica, y en menor medida, como consecuencia de las variaciones en los cambios de la presión parcial de CO<sub>2</sub>.<sup>98,135</sup>

Tras la oclusión temporal de la FAV se observó una recuperación de la autorregulación vascular, tanto en respuesta a fármacos como en relación a las variaciones en los gases sanguíneos, en todos los animales con la excepción del 15% que presentó una dilatación exagerada periférica a la FAV, angiográficamente demostrada.<sup>98</sup> Con respecto al análisis histológico realizado al concluir este estudio experimental, no se observaron signos que sugiriesen isquemia tisular.<sup>98</sup> Al igual que el modelo animal propuesto por Spetzler,<sup>98</sup> el modelo presentado en la presente tesis doctoral no consigue reproducir las complicaciones secundarias relacionadas con la FRPPCN, como son la hemorragia y edema cerebral masivo; sin embargo, es capaz de reproducir los mecanismos primarios hemodinámicos involucrados en el mismo fenómeno.

Otros animales han sido empleados en el estudio de este fenómeno, aunque por cuestiones ligadas a la bioética, dificultad en la manipulación de animales mayores, al igual que limitaciones económicas, los expertos suelen desaconsejar su empleo.<sup>135</sup> En este grupo encontramos a los primates, debido a su gran similitud anatomo-fisiológica con los seres humanos.<sup>232,234</sup> En ellos se ensayaron FAV latero-lateral y término-terminal entre la ACC y la VYE.<sup>232,234</sup> El estudio angiográfico y hemodinámico de estos modelos, demostraron que los mismos no son útiles para el estudio esta complicación posterior al tratamiento de las MAVc.<sup>232,234</sup>

El empleo de porcinos y ovejas para el estudio de las MAVc se basó esencialmente en una característica anatómica y fisiológica normal conocida como *rete mirabile*.<sup>235,236</sup> Ésta se encuentra constituida por una red arterial bilateral, en dependencia de ambas arterias faríngeas ascendentes, localizada principalmente en línea media. Por su morfología en *red* ha sido especialmente útil para el estudio del nido de las MAVc.<sup>137,235,237</sup> El resto de los segmentos fundamentales de las MAVc, como son las aferencias y el drenaje venoso, no son bien representados en estos modelos.<sup>137,235-237</sup> Por otra parte, como se ha mencionado, la *rete mirabile* constituye una variante anatómica-fisiológica normal de estos animales, por lo que no parece un modelo útil para reproducir las variaciones hemodinámicas esperadas en el FRPPCN, por lo que los expertos desaconsejan su empleo para el estudio del mismo.<sup>135,236</sup>

Sin embargo, estos modelos animales han sido y son ampliamente utilizados con fines de estudio, perfeccionamiento y entrenamiento de procesos neuroendovasculares y radioquirúrgicos.<sup>138,235,237-239</sup>

Diferentes modelos animales con caninos han sido evaluados.<sup>132,240</sup> Por un lado, el modelo presentado por Schumacher et al,<sup>240</sup> el cual consiste en la realización de FAVs extracraneales-bilaterales carótido-yugular, y posterior oclusión precoz de una de las anastomosis. Este modelo reproduce parcialmente el efecto de *robo vascular*, por lo que los autores recomiendan el empleo de este modelo principalmente con fines de entrenamiento endovascular.<sup>240</sup> Por otro, el modelo divulgado por Pietilä et al,<sup>132</sup> que consiste en la formación de una FAV intracraneal entre una rama de la ACM y el segmento dorsal del seno sagital, mediado por un injerto-*bypass* proveniente de la arteria temporal superficial.<sup>132</sup> En los estudios angiográficos e histológicos, se observó un proceso progresivo de angiogénesis en los márgenes de la derivación, con un aumento del tamaño en la vena de drenaje de la FAV, sin observarse cambios a nivel de la arteria aferente.<sup>132</sup>

En la rama de los felinos se han empleado gatos con el fin de emular el fenómeno de *robo vascular*, a través de la creación de una FAV extracraneal por medio de una anastomosis término-terminal y latero-terminal.<sup>98,129,136,241</sup> Con el objetivo de exacerbar el efecto de isquemia crónica, se asoció la oclusión de la arteria vertebral ipsilateral a la FAV.<sup>129</sup> Al finalizar el periodo experimental, se observó una disminución en la capacidad adaptativa de autorregulación vascular frente a HTA o nuevos escenarios isquémicos,<sup>129</sup> sin observarse cambios histológicos o hemodinámicos tras restablecerse la perfusión,<sup>129,136,241</sup> por lo que estos animales tampoco han sido recomendados para el estudio de esta patología vascular.<sup>135</sup>

Sin lugar a dudas, los modelos animales experimentales más empleados con el fin de reproducir una situación de hipoperfusión crónica con posterior perfusión han sido los basados en roedores. Este hecho se basa principalmente en su fácil manipulación y familiaridad en su manejo por parte de los investigadores, además de ser considerablemente más económico que los modelos animales previamente descritos.

Uno de los prototipos más empleados ha sido el propuesto por **Morgan et al**,<sup>116,125,242</sup> el cual se basó en modelos previamente estudiados.<sup>232,234</sup> El diseño consistió en la creación de una FAV extracraneal término-terminal entre los extremos rostral de la ACC y el caudal de la VYE, acompañada de la oclusión de la ACE ipsilateral. La anastomosis permaneció permeable durante un total de 8 semanas.<sup>116,125,242</sup> Tras cumplirse este período, y con el fin de conocer la integridad de la BHE frente al estrés, se les administró tinción de Evans. Los animales fueron divididos en tres cohortes, dependiendo si se les ocluía la FAV, se les provocaba HTA farmacológicamente (metaraminol), o si eran observados. Diferentes variables hemodinámicas fueron analizadas, siendo las más relevantes la PA sistémica y la gasometría arterial. Al finalizar la experiencia, los animales fueron sacrificados y analizados. Los resultados demostraron que la reperfusión obtenida tras la oclusión de la anastomosis, sumado al estado hipertensivo, provocó que el 80% del encéfalo resultara teñido de todos los animales involucrados en esta cohorte.<sup>125</sup> Por otra parte, los animales a los que sólo se les ligó la FAV o sufrieron una HTA moderada (al igual que los controles sin anastomosis) no presentaron extravasación de la tinción a nivel encefálico.<sup>125,242</sup> Los autores concluyeron que su modelo animal permitía demostrar una afectación generalizada en la integridad de la BHE bajo un situación de reperfusión asociado a un escenario de HTA moderada.<sup>125,242</sup>

Empleando el mismo modelo, los autores analizaron el FSC regional en animales a los que se le realizó una FAV, diferenciándose las cohortes entre el mantenimiento de la anastomosis permeable o la oclusión de la misma.<sup>116</sup> Los resultados evidenciaron que el FSC regional se encontraba por debajo del 50% del nivel basal en los especímenes con FAV permeable. Por otra parte, al comparar ambas cohortes, el grupo al que se le ligó la FAV presentó un FSC regional un 30% superior.<sup>116</sup> Estos hallazgos permitieron concluir a los autores que las MAVc podrían responsabilizarse de una situación de hipoperfusión regional sin signos de isquemia, la cual podría transformarse en un situación de hiperemia venosa, tras la exclusión principalmente del nido.<sup>116</sup>

Al igual que el modelo presentado en esta tesis doctoral, la afectación encefálica fue bilateral, a pesar de que la anastomosis fue realizada unilateralmente. De manera análoga, este modelo no es capaz de reproducir histológicamente las consecuencias mas graves del FRPCCN, como son el edema y/o hemorragia cerebral, al igual que tampoco reproduce signos de isquemia cerebral.<sup>116,125,242</sup>

Otro modelo animal con roedores fue el presentado por **Irikura et al**,<sup>130</sup> el cual fue diseñado con el objetivo de evaluar la integridad de la autorregulación vascular frente a los estados de hipoperfusión crónica. El modelo animal se basó en la creación de una FAV extracraneal término-terminal, entre los límites rostral de la ACC y la VYE, contando con la particularidad de que ambas ACEs fueron ocluidas.<sup>130</sup> La razón que llevó a los autores a escoger la VYE sobre la interna radica en la característica hipoplasia asociada a la VYI en estos roedores.<sup>130</sup> Los animales fueron distribuidos en cohortes de casos, con FAV, y controles, sin ella. Se analizaron variables hemodinámicas y angiográficas (FSC regional, PAM, PA a nivel carotídeo), y las variaciones de las mismas en respuesta a modificaciones farmacológicas de la PA o al cierre de la anastomosis.<sup>130</sup>

Tras la formación de la FAV, los autores visualizaron en el subgrupo de casos una importante dilatación y tortuosidad en arteriolas piales, con escaso incremento del tamaño en el sistema venoso, además de una disminución del FSC regional de casi el 30% con respecto a la situación basal. Durante las inducciones farmacológicas, las arteriolas de los animales incluidos en la cohorte casos, presentaron un considerable aumento de tamaño adicional al observado previamente, como respuesta a leves subidas de la PA. Contrariamente, en el grupo control se precisaron de grandes incrementos en la PA para observar dilataciones vasculares similares a las observadas en el grupo de casos. Estos resultados les permitieron a los autores plantear como probable la existencia de una adaptación de la capacidad de autorregulación vascular de las arteriolas piales en presencia de hipoperfusión crónica como la observada en MAVc, con una desviación hacia la izquierda.

Los autores mencionan haber registrado un incremento mínimo en la FSC regional ipsilateral a la FAV cuando se procedió al cierre súbito de la misma, bajo condiciones de normotensión arterial. Por otra parte, cuando la oclusión fue bajo condiciones de hipertensión farmacológica, el aumento regional del FSC fue muy significativo, alcanzando valores de la PA a nivel de la ACC ipsilateral, hasta casi el 65% de la PAM basal. Estos hallazgos permitieron demostrar una relación entre la respuesta vasomotora de las arteriolas piales y los cambios como consecuencia del cierre de la FAV y las variaciones en la PA.



**Bederson et al.** presentó también un modelo experimental basado en ratas.<sup>126</sup> El mismo consistió en la creación de una FAV extracraneal, involucrando la porción proximal de la ACC y el extremo caudal de la VYE, a través de una anastomosis término-terminal. Además, la cohorte en estudio incluyó la oclusión de la VYE contralateral, con el objetivo de reproducir una obstrucción en el drenaje venoso intracraneal.<sup>126</sup> Se analizaron diferentes variables hemodinámicas como la PAM, la presión venosa a nivel de la tórula y la velocidad de flujo a nivel de la ACM. Los autores observaron que tras la creación de la FAV, se detectó un incremento en la presión venosa y un descenso de la PAM, provocando una caída secundaria de la PPC, siendo más marcado en la cohorte con la oclusión inicial de la VYE. Por otra parte, la velocidad de flujo a través de la ACM se encontró disminuida, siendo más intenso en la cohorte con drenaje venoso ocluido. Esto podría justificar los signos de isquemia severa en los estudios EEG realizados.<sup>126</sup>

Se observó una relación lineal entre la PAM y la presión venosa torcular en la cohorte que presentaron una FAV permeable asociada a la obstrucción del drenaje venoso contralateral.<sup>126</sup> Debido a esto, un aumento en el valor de la PAM, se transmitió directamente en el caudal venoso, provocando un aumento en la presión venosa intracraneal sin que necesariamente esto se tradujera en modificaciones de la PPC. Tras producirse el restablecimiento del drenaje venoso y el cierre de la FAV, se observó un aumento en la velocidad del flujo a nivel de la ACM, de hasta casi el 70%, con respecto a la situación basal. Los autores mencionan que este fenómeno puede estar en relación a una vasodilatación distal.<sup>126</sup> El análisis histológico determinó que los roedores portadores de FAV y oclusión permanente del drenaje venoso contralateral presentaron alteraciones que sugirieron isquemia bilateral, principalmente a nivel cortical frontal y ganglios basales. Los mismos especímenes presentaron signos de infarto venoso.<sup>126</sup>

Los autores concluyeron que el modelo presentado reproduce el fenómeno de robo vascular asociado a las MAVc, enfatizando el rol capital que cumpliría la obstrucción del drenaje venoso, traducida como hipertensión venosa, como responsable de los cambios hemodinámicos e histológicos observados.<sup>126</sup> Los autores sugirieron que la hipertensión venosa tiene una implicación directa en el descenso de la PPC, por debajo del límite de isquemia, pudiendo estar ligada con cuadros de hiperemia venosa observada tras la resección de MAVc.<sup>126</sup>

**Hai et al.**<sup>127,134</sup> presentaron un modelo de hipoperfusión cerebral crónica con el objetivo de evaluar la influencia de la obstrucción en el drenaje venoso en la fisiopatogenia de las complicaciones observadas tras la resección o oclusión de las MAVc. Se emplearon ratas tipo Sprague-Dawley, separadas en cohortes de casos y controles. Al grupo de estudio se le realizó una FAV extracraneal término-lateral entre la VYE y la ACC; adicionalmente, se ligaron ambas ACE. Un subgrupo adicional fue valorado en esta cohorte, al cual se le ocluyó también el seno transversal ipsilateral a la FAV. Con respecto al grupo denominado control, sólo fueron ocluidas ambas ACEs y el seno transversal izquierdo.<sup>127</sup>

Tras la creación de la anastomosis, se observó un significativo descenso en la PAM y la PPC, y un aumento de la presión a nivel del drenaje venoso, siendo este último incremento más significativo en el subgrupo en el que se ligó el seno transversal ipsilateral a la FAV. Con la evolución del experimento se observó un incremento de la PAM, recuperando su situación basal inicial. La presión venosa, a pesar de haber presentado una tendencia descendente, siempre permaneció por encima de los valores basales registrados al inicio de la experiencia.<sup>127,134</sup> Los autores afirman que la obstrucción venosa cumple un rol esencial en el posterior descenso de la PPC.<sup>127,134</sup>

Al finalizar este experimento se produjo el cierre de la anastomosis. La extravasación del colorante azul de Evans al igual que el porcentaje de agua a nivel encefálico, fueron variables estudiadas para conocer el grado de integridad de la BHE tras el cierre de la anastomosis y la reperfusión secundaria.<sup>127,134</sup> Se observó un claro aumento de estas dos variables en la cohorte de casos, presentando una distribución bimodal. El primer pico, tras transcurrir una hora desde el cierre de la FAV, y el segundo pico a las 24 hs.<sup>134</sup> Otra variable analizada por los autores fue el porcentaje de células apoptóticas, basado en estudios de microscopía electrónica, citometría de flujo y técnica de TUNEL.<sup>134</sup> Al analizarse ambas cohortes, no se observaron diferencias transcurrida una hora desde la reperfusión en el grupo de casos; se observó una tendencia ascendente en el porcentaje de células apoptóticas con un pico a las 24 horas y un paulatino descenso tras transcurrir 72 horas de la reperfusión en el grupo de casos.<sup>134</sup> Sin embargo, no se observaron signos de infarto, edema ni hemorragia en ambas cohortes. Análogamente, los estudios de microscopía electrónica de ambas cohortes no evidenciaron diferencias a nivel capilar, aunque sí destacó un descenso en el número de

astrocitos y podocitos en la cohorte de casos. Los autores sugieren que estos hallazgos podrían estar relacionados con estadios previos a un posterior estado de edema vasogénico y hemorragia, al que denominan “síndrome de FRPPCN subclínico”, el cual puede relacionarse con daño neuronal secundario.<sup>127,134</sup>

Este modelo cuenta con la particularidad, al igual que el propuesto en esta tesis doctoral, de reproducir una hipoperfusión cerebral global.<sup>127</sup> Por otra parte, no consigue reproducir las complicaciones secundarias relacionadas con la FRPPCN.

Otro modelo experimental basado en roedores fue el presentado por **Kojima et al.**<sup>128</sup> Los autores tuvieron como objetivo investigar acerca de las alteraciones hemodinámicas e histológicas que la hipertensión venosa ejerce en la fisiopatogenia de las FAV durales. Para ello se empleó un prototipo de FAV latero-lateral, entre la ACC y la VYE ipsilateral, asociado a la oclusión de la vena facial contralateral, tras cumplirse 24 horas desde la creación de la anastomosis. Diferentes variables hemodinámicas e histológicas fueron analizadas. Se comprobó un incremento relevante de la presión a nivel del drenaje venoso, el cual se mantuvo por encima de los valores iniciales durante todo el experimento. Por otra parte, se objetivó un descenso significativo de la PPC, con una recuperación progresiva de la misma en los primeros 28 días, aunque siempre con valores por debajo de los basales registrados al comienzo de la experimentación.<sup>128</sup>

En el análisis histológico, se observaron diferentes signos sugerentes de hipertensión venosa, como fueron la dilatación difusa del seno transversal y el engrosamiento de las paredes venosas como consecuencia del aumento del número de fibroblastos y el porcentaje de tejido conectivo.<sup>128</sup> A través de técnicas de inmunohistoquímica se evidenció, como signo de congestión venosa, la sobreexpresión a nivel endotelial del VEGF, con un importante aumento a la semana de la creación de la FAV. Posteriormente, el mismo presentó un descenso progresivo hasta el final del estudio. El comportamiento presentado por este factor de crecimiento mostró una clara correlación inversa con la evolución que presentó la PPC.

Los autores sugieren, a partir de sus observaciones, la probable relación de causalidad y progresión entre la sobreexpresión del VEGF y el descenso del PPC, con el posterior desarrollo de hipertensión venosa.<sup>128</sup>

## 6. Modelo animal experimental de hipoperfusión crónica - reperfusión presentado

El modelo animal experimental presentado en esta tesis doctoral representa un prototipo de hipoperfusión crónica-reperfusión cerebral capaz de reproducir los mecanismos fisiopatogénicos hemodinámicos e histológicos primarios implicados en el FRPPCN tras la resección de MAVc.

El prototipo de anastomosis desarrollado consiste en la realización de una FAV extracraneal, constituida por una anastomosis término-lateral entre la ACC y la VYE, similar a descripciones previas,<sup>127,128,243</sup> asociado a la oclusión de ramas de la VYE ipsilateral y de ambas ACEs, con el objetivo de optimizar el flujo sanguíneo a través de la FAV.

Esta propuesta de anastomosis se diferencia de los modelos presentados previamente en la limitación en cuanto a la obstrucción al flujo venoso, no involucrando el sistema de drenaje venoso contralateral, ya sea a nivel del seno transversal,<sup>127,243</sup> o de la vena facial posterior.<sup>128</sup> La razón que motivó esta decisión fue la de intentar disminuir la morbilidad asociada a la duración operatoria prolongada, al igual que una mayor manipulación quirúrgica. Con el fin de evitar sesgos asociados al *grupo*, los animales incluidos en la cohorte *control* durante el desarrollo del primer objetivo (oclusión bilateral de las ACEs), fueron sometidos a una disección del paquete vasculonervioso cervical bilateralmente, buscando igualar la morbilidad asociada a la manipulación cervical simpática entre cohortes.

El número de animales excluidos categorizados como *muerte temprana*, fue llamativamente elevado. Esta eventualidad tuvo especial incidencia en los animales a los que se le realizó la anastomosis, relacionado con dificultades en la alimentación e hidratación, tras realizarse los procedimientos quirúrgicos. Si bien no se objetivaron claros signos de focalidad neurológica, los animales presentaron un cuadro de desorientación y confusión más pronunciado en las primeras 48 horas, en general desapareciendo tras finalizar la primera semana. Otras causas de muerte menos frecuentes estuvieron relacionadas con hemorragia masiva intraoperatoria o con complicaciones entorno a la anestesia.

La exploración y visualización de la FAV extracraneal previo a su obliteración permitió objetivar una vena de morfología varicosa y especialmente dilatada, en todos los casos a los que se le realizó una anastomosis y esta permaneció permeable. Este hallazgo coincide con observaciones realizadas por otros autores,<sup>128,243</sup> y surge como consecuencia de

que las *venas*, considerados vasos de baja resistencia, fueron asociadas a un alto flujo vascular arterial. En cuanto al calibre observado de la ACC en su porción distal a la anastomosis, el mismo se encontró claramente disminuido, en relación probable con la hipoperfusión secundaria a la anastomosis. Esta observación no ha sido descrito en estudios similares publicados hasta la fecha.<sup>126-128,130,242</sup>

En el análisis de las variables hemodinámicas, se observó una caída de la PAM tras la creación de la FAV en todas las cohortes en las que se creó dicha anastomosis. Este descenso puede haber sido el responsable primario de la disminución secundaria de la PPC. Habitualmente la PIC era calculada de manera indirecta, a partir de los valores registrados en la presión venosa.<sup>126,127,243</sup> El modelo animal propuesto en esta tesis doctoral es el primero que monitoriza de manera directa a nivel intraparenquimatoso la PIC mediante el empleo de sensores diseñados con dicho fin. Por la gran controversia generada tanto en estudios clínicos como experimentales,<sup>98,102,121,219,242</sup> se decidió no valorar las variaciones de anhídrido carbónico en el presente modelo experimental.

Al analizar la PPC se determinó una caída significativa de los valores de la misma en todos los especímenes en los que se le realizó la FAV. Este hallazgo se confirmó inmediatamente tras establecerse la anastomosis, y se mantuvo durante el resto del estudio experimental. Estas observaciones coinciden con las apreciaciones de Hai et al.<sup>127,128</sup> Además, esta tendencia descendente de la PPC fue significativa al compararse las cohortes de estudio y control, pero también al ser contrastados los valores en la cohorte estudio con respecto a su situación basal inicial. Estos hallazgos permiten reafirmar la validez del modelo presentado en su capacidad para reproducir el fenómeno de *robo vascular*, recreando la condición hemodinámica de hipoperfusión cerebral crónica. Como consecuencia de este proceso, en un paciente con una MAVc se produciría una redistribución del FSC hacia el nido en detrimento del flujo sanguíneo regional periférico al mismo, es decir, tejido parenquimatoso cerebral sano.<sup>135</sup> El mecanismo aparentemente involucrado en la disminución crónica de la PPC puede estar en relación con hipotensión arterial regional asociada a una hipertensión venosa.<sup>244</sup>

El escenario descrito previamente es una condición necesaria e indispensable para poder reproducir experimentalmente el FRPPCN en relación al cierre de la anastomosis

previamente creada, el cual representaría la obliteración o resección de la MAVc y la reperusión secundaria.

La mayoría de los modelos animales experimentales de hipoperfusión cerebral crónica-reperusión desarrollados en roedores se han centrado en el análisis de variables hemodinámicas, siendo el estudio de la BHE, y por tanto su permeabilidad, menos profundizado.<sup>127,134</sup> Previamente, su integridad fue evaluada a través de la tinción con azul de Evans, al igual que con la valoración del contenido de agua a nivel encefálico.<sup>127,231</sup>

El método propuesto en esta tesis doctoral para el análisis de la BHE se basó en el grado de extravasación del colorante conocido como NaFl, previamente perfundido a nivel carotídeo, ipsilateral a la FAV en los grupos correspondientes. La extravasación del colorante siguió una distribución marcadamente bilateral, afectado ambos hemisferios cerebrales en todos los animales portadores de una FAV tras reproducir la situación de reperusión.<sup>125,127</sup> Por otra parte, los especímenes incluidos en el grupo control, es decir sin anastomosis, no presentaron extravasación encefálica de dicho colorante.

Las principales motivaciones que llevaron a elegir la NaFl como medio de tinción han sido básicamente dos. Por un lado, la simple distinción macroscópica de la misma facilita su identificación en los especímenes con afectada permeabilidad de la BHE. Por otra parte, la distribución sistémica a otros órganos periféricos seguida por este colorante proporcionan un mecanismo de control, posibilitando una fácil y rápida identificación de un potencial fallo durante la administración del mismo.<sup>245,246</sup>

El estudio histológico no permitió la visualización de edema ni hemorragia cerebral en las diferentes cohortes analizadas a través de estudios de microscopía óptica con tinción de H/E. El principal hallazgo observado durante la realización de estos exámenes consistió en la identificación de núcleos picnóticos, al igual que la alteración en la proporción citoplasma:núcleo en los hemisferios cerebrales ipsilaterales a las anastomosis. Estos hallazgos podrían estar involucrados en daño isquémico secundario.<sup>224</sup> Otros estudios han confirmado a través de microscopía electrónica y técnica de TUNEL un porcentaje elevado de células apoptóticas en hemisferio cerebral ipsilateral a las FAV tras la oclusión de la misma, permaneciendo este hallazgo hasta 72 horas.<sup>134</sup> Estos hallazgos representan un

importante soporte a la teoría de daño neuronal secundario en relación a la situación de hipoperfusión crónica y reperfusión, tras instalarse el FRPPCN.

## 7. Aplicación de la indometacina en la prevención del fenómeno del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal

Los cambios asociados a la alteración en la perfusión cerebral como son hipoxia, hipercapnia e hipotensión arterial,<sup>153,247</sup> ocurren con frecuencia a continuación del parto en los RNPT de muy bajo peso.<sup>151,185</sup> La HIV en los RNPT de muy bajo peso se ha atribuido a cambios en el FSC en la matriz germinal periventricular por la particularidad que tiene esta asociada a microvasos inmaduros.<sup>140</sup> La utilización de indometacina durante el primer día de vida, ha demostrado ser una medida profiláctica efectiva en la prevención del desarrollo de HIV, particularmente los grados severos de la misma.<sup>149,151,153,154,183,199</sup> La indometacina disminuiría la respuesta de hiperemia, favoreciendo la autorregulación cerebral,<sup>167,175,176</sup> promoviendo la maduración microvascular a nivel de la matriz germinal,<sup>186</sup> e inhibiendo la alteración en la permeabilidad de BHE.<sup>167,179</sup>

El presente trabajo constituye el primer estudio que intenta comprobar la utilidad de la indometacina en la prevención del FRPPCN en un modelo animal experimental capaz de reproducir los fenómenos fisiopatogénicos primarios implicados en el mismo. En el momento actual, las medidas empleadas en el tratamiento o la prevención del FRPPCN no disponen de evidencia suficiente para generalizar su uso.<sup>47,98,103,115,119,120,123</sup>

Al analizar el comportamiento de las variables hemodinámicas durante el desarrollo del segundo objetivo de este experimento (tras la administración de indometacina previo al cierre de la FAV; día 60), se observó un incremento en la PAM en todos los grupos *estudio*, independientemente de la dosis administrada (Tabla 26). No obstante, sólo se observó significación estadística de este incremento en los grupos *estudio* de 0.5, 1 y 4 mg (Tabla 25-26).

En el análisis de la PPC a los 60 días, se observaron cifras significativamente más elevadas en los grupos *estudio*, respecto al grupo *control*, independientemente de la dosis de indometacina administrada (Tabla 30). El efecto de la indometacina sobre la PPC no parece ser dosis-dependiente (Tabla 29-30).

Al valorarse la variable PIC tras la administración de indometacina, se observaron valores significativamente menores en los grupos *estudio* 0.5, 2 y 4 mg con respecto al grupo



*control* (Tabla 28). A pesar de ello, el grado de descenso de esta variable, no encontró una relación directa con la dosis empleada (Tabla 27-28).

La extravasación del colorante fluorescente permitió una valoración cualitativa del daño de la BHE. La distribución seguida por la NaFl fue simétrica-bilateral en todos los especímenes durante el desarrollo de esta segunda etapa, expresando una afectación global y no sólo del hemisferio cerebral ipsilateral a la anastomosis. Estos hallazgos coinciden con observaciones previas.<sup>125,127,231</sup> La distribución de la NaFl apreciada tras la administración de indometacina, permitió observar macroscópicamente un realce más tenue en los grupos *estudio* con respecto al grupo *control*, sin que puedan distinguirse diferencias entre los distintos subgrupos *estudio*.

En ambas cohortes se observaron alteraciones morfológicas neuronales relacionadas con necrosis celular previamente descritas.<sup>224</sup> En el grupo *control*, se observó una mayor extensión de estos hallazgos histológicos en comparación con los grupos *estudio*, donde la distribución apreciada fue de tipo focal - parcheada. Al analizar los diferentes grupos *estudio*, en relación a las dosis de indometacina empleada, no se evidenciaron diferencias en los hallazgos histológicos. Dada la ausencia de trabajos similares que investiguen medidas profilácticas como la propuesta en esta tesis doctoral, futuras investigaciones son necesarias para comparar los resultados obtenidos.

## 8. Limitaciones

El estudio presentado manifiesta una serie de limitaciones que resulta necesario comentar. Las conclusiones a las que arribamos están basadas en un modelo animal experimental que, si bien reproduce los acontecimientos primarios fisiopatogénicos implicados en el posterior desarrollo del FRPPCN, no es capaz de reproducir las complicaciones finales y temidas asociadas al mismo (edema y/o hemorragias multifocales). Sin embargo, conocer y poder afectar los mecanismos fisiopatogénicos es de vital importancia de cara a plantear la indometacina como alternativa profiláctica en el tratamiento del las MAVc.

El tamaño muestral empleado es acotado dada la naturaleza experimental del presente trabajo, el cual a pesar de tener como uno de sus objetivos investigar una propiedad farmacológica adicional de la indometacina, presenta las limitaciones propias de un estudio experimental por lo que los resultados obtenidos no pueden extrapolarse a la aplicación clínica con seres humanos.

La distribución homogénea bihemisférica del colorante orgánico, empleado para conocer la integridad de la BHE, hace referencia a la permeabilidad de un sistema circulatorio cerebral compensatorio intacto, el cual asegura una distribución del flujo a todo el parénquima cerebral, es solo una valoración cualitativa y no cuantitativa de la integridad de la BHE. La utilización de un método de evaluación diferente a la observación macroscópica, como podría representar el empleo de *luz polarizada*, podría ser una alternativa que permita conocer en mayor profundidad, si existen patrones de distribución específicos en relación al FRPPCN.

A pesar de poner en evidencia hallazgos asociados con degeneración neuronal,<sup>224</sup> la tinción empleada durante la evaluación histológica (H/E) resulta limitada no pudiendo demostrar situaciones hemorrágicas ni signos compatibles con apoptosis. Futuros estudios empleando técnicas más específicas y orientadas a conocer el grado de apoptosis como son microscopía electrónica, citometría de flujo (basada en la detección de ADN nuclear)<sup>134</sup> y tinción de TUNEL (fundamentada en la detección de terminales deoxinucleotidil transferasa, producto de la degradación de ADN)<sup>134</sup> podrían permitir conocer con mayor precisión la utilidad de la indometacina en la prevención de los mecanismos fisiopatogénicos primarios involucrados en el FRPPCN.

## **Conclusiones**

1. El establecimiento de una FAV como la descrita en este modelo tiene como reacción inmediata el descenso significativo de la PAM y la PPC, las cuales se mantienen durante el posterior desarrollo del experimento. La PIC presenta un incremento tras la creación de la anastomosis aunque sin alcanzar valores significativos.
2. La integridad de la BHE se vio afectada homogéneamente con una distribución hemisférica bilateral en todos los especímenes a los que se le realizó una FAV, tras reproducirse el FRPPCN con el cierre de la anastomosis.
3. Los exámenes histológicos permitieron comprobar signos de degeneración neuronal en todos los especímenes en los que se le realizó una FAV.
4. Los resultados obtenidos durante este estudio demuestran que el modelo animal presentado es un prototipo útil para reproducir los mecanismos fisiopatogénicos primarios implicados en el FRPPCN, permitiendo el ensayo de procedimientos con fines preventivos o terapéuticos.
5. La administración de indometacina previo al cierre de la FAV, se relacionó con un incremento significativo de la PAM y la PPC. Por otra parte la PIC presentó un descenso de sus valores previos, en relación a la administración de este fármaco, siendo significativo en la mayoría de los grupos *estudio*.
6. El empleo de indometacina permitió atenuar parcialmente la afectación de la permeabilidad de la BHE relacionadas con el FRPPCN, al igual que limitó la extensión de degeneración neuronal.
7. La utilización de indometacina, previo al cierre de la FAV, se relacionó con una prevención parcial de los mecanismos primarios del FRPPCN, principalmente por su efecto sobre las variables hemodinámicas y en menor medida, sobre la afectación en la integridad de la BHE al igual que la limitación en la extensión de degeneración neuronal. Nuevos estudios son necesarios para confirmar estas observaciones.

# **Bibliografía**

1. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg.* 1966;25(4):467-490.
2. Krayenbuehl H, Siebenmann R. Small vascular malformations as a cause of primary intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1965;22:7-20.
3. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg.* 1966;24(4):807-816.
4. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery.* Eighth edition. ed. New York: Thieme; 2016.
5. Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, Lanzino G. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2017;127(2):302-310.
6. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333(14):918-924.
7. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-67.
8. Giombini S, Morello G. Cavernous angiomas of the brain. Account of fourteen personal cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 1978;40(1-2):61-82.
9. de Souza JM, Domingues RC, Cruz LC, Domingues FS, Iasbeck T, Gasparetto EL. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(1):154-158.
10. Ellis JA, Barrow DL. Supratentorial cavernous malformations. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:283-289.
11. Del Curling O, Kelly DL, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg.* 1991;75(5):702-708.
12. Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus.* 2010;29(3):E6.

13. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg.* 1991;75(5):709-714.
14. Zabramski JM, Henn JS, Coons S. Pathology of cerebral vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am.* 1999;10(3):395-410.
15. Truwit CL. Venous angioma of the brain: history, significance, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(6):1299-1307.
16. Mooney MA, Zabramski JM. Developmental venous anomalies. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:279-282.
17. Saba PR. The caput medusae sign. *Radiology.* 1998;207(3):599-600.
18. San Millán Ruíz D, Delavelle J, Yilmaz H, et al. Parenchymal abnormalities associated with developmental venous anomalies. *Neuroradiology.* 2007;49(12):987-995.
19. Elhammady MS, Ambekar S, Heros RC. Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of cerebral dural arteriovenous fistulas. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:99-105.
20. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke.* 1998;29(5):931-934.
21. Borden JA, Wu JK, Shucart WA. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. *J Neurosurg.* 1995;82(2):166-179.
22. Newton TH, Cronqvist S. Involvement of dural arteries in intracranial arteriovenous malformations. *Radiology.* 1969;93(5):1071-1078.
23. Chaichana KL, Coon AL, Tamargo RJ, Huang J. Dural arteriovenous fistulas: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23(1):7-13.
24. Luciani A, Houdart E, Mounayer C, Saint Maurice JP, Merland JJ. Spontaneous closure of dural arteriovenous fistulas: report of three cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(5):992-996.
25. Zipfel GJ, Shah MN, Refai D, Dacey RG, Derdeyn CP. Cranial dural arteriovenous fistulas: modification of angiographic classification scales based on new natural history data. *Neurosurg Focus.* 2009;26(5):E14.

26. Cognard C, Gobin YP, Pierot L, et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology*. 1995;194(3):671-680.
27. Satomi J, van Dijk JM, Terbrugge KG, Willinsky RA, Wallace MC. Benign cranial dural arteriovenous fistulas: outcome of conservative management based on the natural history of the lesion. *J Neurosurg*. 2002;97(4):767-770.
28. Lobato RD, Perez C, Rivas JJ, Cordobes F. Clinical, radiological, and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations. Analysis of 21 cases and review of the literature. *J Neurosurg*. 1988;68(4):518-531.
29. Can A, Gross BA, Du R. The natural history of cerebral arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol*. 2017;143:15-24.
30. Youmans JR, Winn HR. *Youmans neurological surgery*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011.
31. Ozpinar A, Mendez G, Abula AA. Epidemiology, genetics, pathophysiology, and prognostic classifications of cerebral arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol*. 2017;143:5-13.
32. Achrol AS, Guzman R, Varga M, Adler JR, Steinberg GK, Chang SD. Pathogenesis and radiobiology of brain arteriovenous malformations: implications for risk stratification in natural history and posttreatment course. *Neurosurg Focus*. 2009;26(5):E9.
33. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. *Neurosurg Focus*. 2009;26(5):E11.
34. KAPLAN HA, ARONSON SM, BROWDER EJ. Vascular malformations of the brain. An anatomical study. *J Neurosurg*. 1961;18:630-635.
35. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 2013;118(2):437-443.
36. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1988;68(3):352-357.
37. van Beijnum J, van der Worp HB, Algra A, et al. Prevalence of brain arteriovenous malformations in first-degree relatives of patients with a brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2014;45(11):3231-3235.



38. Gonzalez LF, Bristol RE, Porter RW, Spetzler RF. De novo presentation of an arteriovenous malformation. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2005;102(4):726-729.
39. Kilbourn KJ, Spiegel G, Killory BD, Kureshi I. Case report of a de novo brainstem arteriovenous malformation in an 18-year-old male and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2014;37(4):685-691.
40. Abdulrauf SI, Malik GM, Awad IA. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1999;44(2):280-287; discussion 287-288.
41. Courville CB. Intracranial tumors. Notes upon a series of three thousand verified cases with some current observations pertaining to their mortality. *Bull Los Angeles Neurol Soc.* 1967;32(3):Suppl 2:1-80.
42. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2001;11(5):e1.
43. van Beijnum J, van der Worp HB, Schippers HM, et al. Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(11):1213-1217.
44. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology.* 2006;66(9):1350-1355.
45. Kim H, Sidney S, McCulloch CE, et al. Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. *Stroke.* 2007;38(9):2430-2437.
46. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery.* 2008;63(5):823-829; discussion 829-831.
47. da Costa L, Wallace MC, Ter Brugge KG, O'Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke.* 2009;40(1):100-105.
48. W. T, W. S, Walter W. Signs and symptoms of supratentorial arteriovenous aneurysms. *J Neurosurg.* 1958;15(5):471-480.

49. Fults D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery*. 1984;15(5):658-662.
50. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(1):1-10.
51. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990;73(3):387-391.
52. McKissock W, Paterson JH. A clinical survey of intracranial angiomas with special reference to their mode of progression and surgical treatment: a report of 110 cases. *Brain*. 1956;79(2):233-266.
53. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;76(6):918-923.
54. Mast H, Young WL, Koennecke HC, et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet*. 1997;350(9084):1065-1068.
55. Guidetti B, Delitala A. Intracranial arteriovenous malformations. Conservative and surgical treatment. *J Neurosurg*. 1980;53(2):149-152.
56. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983;58(3):331-337.
57. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1996;27(1):1-6.
58. Galletti F, Costa C, Cupini LM, et al. Brain arteriovenous malformations and seizures: an Italian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):284-288.
59. Olivecrona H, Riives J. Arteriovenous aneurysms of the brain, their diagnosis and treatment. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948;59(5):567-602.
60. Kupersmith MJ, Vargas ME, Yashar A, et al. Occipital arteriovenous malformations: visual disturbances and presentation. *Neurology*. 1996;46(4):953-957.
61. Johnson MC, Salmon JH. Arteriovenous malformation presenting as trigeminal neuralgia. Case report. *J Neurosurg*. 1968;29(3):287-289.

62. Kim Y, Tanaka A, Kimura M, Yoshinaga S, Tomonaga M. Arteriovenous malformation in the cerebellopontine angle presenting as hemifacial spasm--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1991;31(2):109-112.
63. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2006;43(4):371-377.
64. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65(4):476-483.
65. Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994;34(1):2-6; discussion 6-7.
66. Majumdar M, Tan LA, Chen M. Critical assessment of the morbidity associated with ruptured cerebral arteriovenous malformations. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(2):163-167.
67. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):614-621.
68. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*. 2010;66(4):702-713; discussion 713.
69. Yang SY, Kim DG, Chung HT, Paek SH. Radiosurgery for unruptured cerebral arteriovenous malformations: long-term seizure outcome. *Neurology*. 2012;78(17):1292-1298.
70. Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations: a review. *Neurosurgery*. 1985;16(3):421-430.
71. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. *Stroke*. 2002;33(5):1220-1224.
72. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, et al. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994;34(5):801-807; discussion 807-808.
73. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2007;107(5):965-972.

74. Albert P. Personal experience in the treatment of 178 cases of arteriovenous malformations of the brain. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982;61(1-3):207-226.
75. Morgan M, Sekhon L, Rahman Z, Dandie G. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke*. 1998;29(9):2001-2002.
76. Tonetti D, Kano H, Bowden G, Flickinger JC, Lunsford LD. Hemorrhage during pregnancy in the latency interval after stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:226-231.
77. Conger A, Kulwin C, Lawton MT, Cohen-Gadol AA. Diagnosis and evaluation of intracranial arteriovenous malformations. *Surg Neurol Int*. 2015;6:76.
78. Kiliç T, Pamir MN, Budd S, Ozek MM, Erzen C. Grading and hemodynamic follow-up study of arteriovenous malformations with transcranial Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1998;17(12):729-738.
79. Uggowitz MM, Kugler C, Riccabona M, et al. Cerebral arteriovenous malformations: diagnostic value of echo-enhanced transcranial Doppler sonography compared with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(1):101-106.
80. Spears J, Terbrugge KG, Moosavian M, et al. A discriminative prediction model of neurological outcome for patients undergoing surgery of brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2006;37(6):1457-1464.
81. Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE, Stapf C, Young WL, Coinvestigators M. Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. *Neurology*. 2014;83(7):590-597.
82. Hafez A, Koroknay-Pál P, Oulasvirta E, et al. The Application of the Novel Grading Scale (Lawton-Young Grading System) to Predict the Outcome of Brain Arteriovenous Malformation. *Neurosurgery*. 2018.
83. Ding D, Starke RM, Kano H, et al. Radiosurgery for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2017;80(6):888-898.
84. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41(9):2108-2129.

85. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML. Embolization before radiosurgery reduces the obliteration rate of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2007;60(3):443-451; discussion 451-442.
86. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after embolization: a case-control study. *J Neurosurg*. 2012;117(2):265-275.
87. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 1997;87(3):352-357.
88. Lawton MT, Arnold CM, Kim YJ, et al. Radiation arteriopathy in the transgenic arteriovenous fistula model. *Neurosurgery*. 2008;62(5):1129-1138; discussion 1138-1129.
89. Moosa S, Chen CJ, Ding D, et al. Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2014;37(3):E18.
90. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg*. 1991;75(4):512-524.
91. Colombo F, Pozza F, Chierago G, Casentini L, De Luca G, Francescon P. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery*. 1994;34(1):14-20; discussion 20-11.
92. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Radiother Oncol*. 1997;43(3):275-280.
93. Bradac O, Charvat F, Benes V. Treatment for brain arteriovenous malformation in the 1998-2011 period and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(2):199-209.
94. Sasaki T, Kurita H, Saito I, et al. Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: management and results in 101 cases. *J Neurosurg*. 1998;88(2):285-292.
95. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2002;96(1):79-85.

96. Jittapiromsak P, Ikka L, Benachour N, Spelle L, Moret J. Transvenous balloon-assisted transarterial Onyx embolization of transverse-sigmoid dural arteriovenous malformation. *Neuroradiology*. 2013;55(3):345-350.
97. Baharvahdat H, Blanc R, Termechi R, et al. Hemorrhagic complications after endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):978-983.
98. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg*. 1978;25:651-672.
99. Lüdemann L, Jedrzejewski G, Heidenreich J, Han ET, Bruhn H. Perfusion imaging of cerebral arteriovenous malformations: a study comparing quantitative continuous arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(9):1157-1164.
100. Fennell VS, Martirosyan NL, Atwal GS, et al. Hemodynamics Associated With Intracerebral Arteriovenous Malformations: The Effects of Treatment Modalities. *Neurosurgery*. 2018;83(4):611-621.
101. Potts MB, Young WL, Lawton MT, Project UBAS. Deep arteriovenous malformations in the Basal Ganglia, thalamus, and insula: microsurgical management, techniques, and results. *Neurosurgery*. 2013;73(3):417-429.
102. Hassler W, Steinmetz H. Cerebral hemodynamics in angioma patients: an intraoperative study. *J Neurosurg*. 1987;67(6):822-831.
103. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Amat D, et al. Complications after multidisciplinary treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(2):119-131.
104. Morgan MK, Sundt TM. The case against staged operative resection of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989;25(3):429-435; discussion 435-426.
105. Bradac O, Pulkrabkova A, de Lacy P, Benes V. Neuropsychological Performance after Brain Arteriovenous Malformations Treatment. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017;78(4):321-328.
106. O'Donnell JM, Morgan MK, Heller GZ. The Risk of Seizure Following Surgery for Brain Arteriovenous Malformation: A Prospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2017;81(6):935-948.

107. Morgan MK, Johnston IH, Hallinan JM, Weber NC. Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 1993;78(2):176-182.
108. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, et al. Hemorrhagic venous infarction after excision of an arteriovenous malformation: case report. *Neurosurgery.* 1991;29(2):265-268.
109. Wilson CB, Hieshima G. Occlusive hyperemia: a new way to think about an old problem. *J Neurosurg.* 1993;78(2):165-166.
110. al-Rodhan NR, Sundt TM, Piepgras DG, Nichols DA, Rüfenacht D, Stevens LN. Occlusive hyperemia: a theory for the hemodynamic complications following resection of intracerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1993;78(2):167-175.
111. Batjer HH, Devous MD. The use of acetazolamide-enhanced regional cerebral blood flow measurement to predict risk to arteriovenous malformation patients. *Neurosurgery.* 1992;31(2):213-217; discussion 217-218.
112. Nornes H, Grip A. Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1980;53(4):456-464.
113. Bonnal J, Born JD, Hans P. One-stage excision of high-flow arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1985;62(1):128-131.
114. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, et al. Retrograde thrombosis of feeding arteries after removal of arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1990;72(4):540-545.
115. Gutiérrez-González R, Gil A, Serna C, López-Ibor L, Boto GR. Normal perfusion pressure breakthrough phenomenon: what still remains unknown. *Br J Neurosurg.* 2012;26(3):403-405.
116. Morgan MK, Johnston I, Besser M, Baines D. Cerebral arteriovenous malformations, steal, and the hypertensive breakthrough threshold. An experimental study in rats. *J Neurosurg.* 1987;66(4):563-567.
117. Young WL, Kader A, Ornstein E, et al. Cerebral hyperemia after arteriovenous malformation resection is related to "breakthrough" complications but not to feeding artery pressure. The Columbia University Arteriovenous Malformation Study Project. *Neurosurgery.* 1996;38(6):1085-1093; discussion 1093-1085.
118. Chyatte D. Normal pressure perfusion breakthrough after resection of arteriovenous malformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1997;6(3):130-136.

119. Mullan S, Brown FD, Patronas NJ. Hyperemic and ischemic problems of surgical treatment of arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1979;51(6):757-764.
120. Day AL, Friedman WA, Sybert GW, Mickle JP. Successful treatment of the normal perfusion pressure breakthrough syndrome. *Neurosurgery.* 1982;11(5):625-630.
121. Barnett GH, Little JR, Ebrahim ZY, Jones SC, Friel HT. Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation. *Neurosurgery.* 1987;20(6):836-842.
122. Leblanc R, Little JR. Hemodynamics of arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg.* 1990;36:299-317.
123. Tamaki N, Lin T, Asada M, et al. Modulation of blood flow following excision of a high-flow cerebral arteriovenous malformation. Case report. *J Neurosurg.* 1990;72(3):509-512.
124. Hansen PA, Knudsen F, Jacobsen M, Haase J, Bartholdy N. Indomethacin in controlling "normal perfusion pressure breakthrough" in a case of large cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995;7(2):117-120.
125. Morgan MK, Anderson RE, Sundt TM. A model of the pathophysiology of cerebral arteriovenous malformations by a carotid-jugular fistula in the rat. *Brain Res.* 1989;496(1-2):241-250.
126. Bederson JB, Wiestler OD, Brüstle O, Roth P, Frick R, Yaşargil MG. Intracranial venous hypertension and the effects of venous outflow obstruction in a rat model of arteriovenous fistula. *Neurosurgery.* 1991;29(3):341-350.
127. Hai J, Ding M, Guo Z, Wang B. A new rat model of chronic cerebral hypoperfusion associated with arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1198-1202.
128. Kojima T, Miyachi S, Sahara Y, et al. The relationship between venous hypertension and expression of vascular endothelial growth factor: hemodynamic and immunohistochemical examinations in a rat venous hypertension model. *Surg Neurol.* 2007;68(3):277-284; discussion 284.
129. Sakaki T, Tsujimoto S, Nishitani M, Ishida Y, Morimoto T. Perfusion pressure breakthrough threshold of cerebral autoregulation in the chronically ischemic brain: an experimental study in cats. *J Neurosurg.* 1992;76(3):478-485.



130. Irikura K, Morii S, Miyasaka Y, Yamada M, Tokiwa K, Yada K. Impaired autoregulation in an experimental model of chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Stroke*. 1996;27(8):1399-1404.
131. Sekhon LH, Morgan MK, Spence I. Normal perfusion pressure breakthrough: the role of capillaries. *J Neurosurg*. 1997;86(3):519-524.
132. Pietilä TA, Zabramski JM, Thèllier-Janko A, et al. Animal model for cerebral arteriovenous malformation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(11):1231-1240.
133. Hai J, Li ST, Lin Q, Pan QG, Gao F, Ding MX. Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis induced by chronic cerebral hypoperfusion in rat brain. *Neurosurgery*. 2003;53(4):963-970; discussion 970-962.
134. Hai J, Lin Q, Li ST, Pan QG. Chronic cerebral hypoperfusion and reperfusion injury of restoration of normal perfusion pressure contributes to the neuropathological changes in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;126(2):137-145.
135. Gutiérrez-González R, Pérez-Zamarrón A, Rodríguez-Boto G. Normal perfusion pressure breakthrough phenomenon: experimental models. *Neurosurg Rev*. 2014;37(4):559-567.
136. Tokiwa K, Miyasaka Y, Irikura K, Tanaka R, Yamada M. The effects of a carotid-jugular fistula on cerebral blood flow in the cat: an experimental study in the chronic period. *Neurol Res*. 1995;17(4):297-300.
137. Massoud TF, Ji C, Vinuela F, et al. Laboratory simulations and training in endovascular embolotherapy with a swine arteriovenous malformation model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(2):271-279.
138. Murayama Y, Viñuela F, Uthoff A, et al. Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery*. 1998;43(5):1164-1175.
139. Ryan JG, Dogbey E. Preterm Births: A Global Health Problem. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2015;40(5):278-283.
140. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):777-792, vii.

141. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK, Network CN. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2001;138(4):525-531.
142. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol*. 2001;6(2):135-146.
143. Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e590-595.
144. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189-205.
145. Ancel PY, Marret S, Larroque B, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):178-184.
146. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev*. 2005;81(5):429-437.
147. Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2006;26(5):279-285.
148. Khoshnood Shariati M, Karimi Z, Rezaiejad M, Basiri A, Torkestani F, Saleh Gargari S. Perinatal complications associated with preterm deliveries at 24 to 33 weeks and 6 days gestation (2011- 2012): A hospital-based retrospective study. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(11):697-702.
149. Kalani M, Shariat M, Khalesi N, Farahani Z, Ahmadi S. A Comparison of Early Ibuprofen and Indomethacin Administration to Prevent Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *Acta Med Iran*. 2016;54(12):788-792.
150. Iyer KK, Roberts JA, Hellström-Westas L, et al. Early Detection of Preterm Intraventricular Hemorrhage From Clinical Electroencephalography. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2219-2227.
151. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr*. 2004;145(6):832-834.

152. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1-8.
153. Mirza H, Oh W, Laptook A, Vohr B, Tucker R, Stonestreet BS. Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage: association between incidence and timing of drug administration. *J Pediatr.* 2013;163(3):706-710.e701.
154. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F464-466.
155. Whitelaw A, Evans D, Carter M, et al. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics.* 2007;119(5):e1071-1078.
156. Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1962;7:386-410.
157. Graham M, Levene MI, Trounce JQ, Rutter N. Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: prospective ultrasound study. *Lancet.* 1987;2(8559):593-596.
158. Deguchi K, Oguchi K, Takashima S. Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neurol.* 1997;16(4):296-300.
159. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA.* 2006;296(13):1602-1608.
160. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-534.
161. Efimov MS, Khrustaleva OP, Zubareva EA. [Clinico-echographic criteria of early diagnosis of peri- and intraventricular hemorrhages in premature children]. *Pediatrriia.* 1990(10):52-57.
162. Tavares EC, Corrêa FF, Viana MB. [The unreliability of neurologic examination in the diagnosis of neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage]. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74(1):25-30.
163. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res.* 2004;56(1):117-124.

164. El-Khoury N, Braun A, Hu F, et al. Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res.* 2006;59(5):673-679.
165. Tilling T, Engelbertz C, Decker S, Korte D, Hüwel S, Galla HJ. Expression and adhesive properties of basement membrane proteins in cerebral capillary endothelial cell cultures. *Cell Tissue Res.* 2002;310(1):19-29.
166. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC, Scott DT, Lambrecht R. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage. Effect of indomethacin on cerebral blood flow. *J Neurosurg.* 1983;58(6):857-862.
167. Leffler CW, Busija DW, Fletcher AM, Beasley DG, Hessler JR, Green RS. Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of newborn pigs. *Pediatr Res.* 1985;19(11):1160-1164.
168. Parfenova H, Levine V, Gunther WM, Pourcyrous M, Leffler CW. COX-1 and COX-2 contributions to basal and IL-1 beta-stimulated prostanoid synthesis in human neonatal cerebral microvascular endothelial cells. *Pediatr Res.* 2002;52(3):342-348.
169. Heep A, Behrendt D, Nitsch P, Fimmers R, Bartmann P, Dembinski J. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F501-504.
170. Kuwano T, Nakao S, Yamamoto H, et al. Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J.* 2004;18(2):300-310.
171. Pourcyrous M, Leffler CW, Bada HS, Korones SB, Busija DW. Cerebral blood flow responses to indomethacin in awake newborn pigs. *Pediatr Res.* 1994;35(5):565-570.
172. Smith WL, Meade EA, DeWitt DL. Interactions of PGH synthase isozymes-1 and -2 with NSAIDs. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;744:50-57.
173. Chao CC, Hu S, Molitor TW, Shaskan EG, Peterson PK. Activated microglia mediate neuronal cell injury via a nitric oxide mechanism. *J Immunol.* 1992;149(8):2736-2741.
174. Possel H, Noack H, Putzke J, Wolf G, Sies H. Selective upregulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by lipopolysaccharide (LPS) and cytokines in microglia: in vitro and in vivo studies. *Glia.* 2000;32(1):51-59.
175. van Bel F, Klautz RJ, Steendijk P, Schipper IB, Teitel DF, Baan J. The influence of indomethacin on the autoregulatory ability of the cerebral vascular bed in the newborn lamb. *Pediatr Res.* 1993;34(2):178-181.

176. Pourcyrous M, Busija DW, Shibata M, Bada HS, Korones SB, Leffler CW. Cerebrovascular responses to therapeutic dose of indomethacin in newborn pigs. *Pediatr Res*. 1999;45(4 Pt 1):582-587.
177. Kuban KC, Leviton A, Krishnamoorthy KS, et al. Neonatal intracranial hemorrhage and phenobarbital. *Pediatrics*. 1986;77(4):443-450.
178. Smit E, Odd D, Whitelaw A. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):CD001691.
179. Macik BG, Lindley CM, Lusher J, et al. Safety and initial clinical efficacy of three dose levels of recombinant activated factor VII (rFVIIa): results of a phase I study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4(4):521-527.
180. Robertson JD. Prevention of intraventricular haemorrhage: a role for recombinant activated factor VII? *J Paediatr Child Health*. 2006;42(6):325-331.
181. Chemtob S, Beharry K, Barna T, Varma DR, Aranda JV. Differences in the effects in the newborn piglet of various nonsteroidal antiinflammatory drugs on cerebral blood flow but not on cerebrovascular prostaglandins. *Pediatr Res*. 1991;30(1):106-111.
182. Aranda JV, Thomas R. Systematic review: intravenous Ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol*. 2006;30(3):114-120.
183. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1966-1972.
184. Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatr*. 2004;41(6):551-558.
185. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*. 1994;93(4):543-550.
186. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke*. 1992;23(8):1132-1137.

187. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976;295(10):530-533.
188. Lucas S. The Pharmacology of Indomethacin. *Headache.* 2016;56(2):436-446.
189. Bada HS. Routine indomethacin prophylaxis: has the time come? *Pediatrics.* 1996;98(4 Pt 1):784-785.
190. Tolman EL, Rosenthale ME, Capetola RJ, McGuire JL. Suprofen: the pharmacology and clinical efficacy of a new non-narcotic peripheral analgesic. *Clin Rheum Dis.* 1984;10(2):353-368.
191. Pickard JD, Mackenzie ET. Inhibition of prostaglandin synthesis and the response of baboon cerebral circulation to carbon dioxide. *Nat New Biol.* 1973;245(145):187-188.
192. Arisawa M, Kasaya Y, Obata T, et al. Design and synthesis of indomethacin analogues that inhibit P-glycoprotein and/or multidrug resistant protein without COX inhibitory activity. *J Med Chem.* 2012;55(18):8152-8163.
193. Förderreuther S, Straube A. Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension. *Neurology.* 2000;55(7):1043-1045.
194. Rasmussen M. Treatment of elevated intracranial pressure with indomethacin: friend or foe? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(3):341-350.
195. Summ O, Andreou AP, Akerman S, Goadsby PJ. A potential nitrenergic mechanism of action for indomethacin, but not of other COX inhibitors: relevance to indomethacin-sensitive headaches. *J Headache Pain.* 2010;11(6):477-483.
196. Huong NQ, Nakamura Y, Kuramoto N, et al. Indomethacin ameliorates trimethyltin-induced neuronal damage in vivo by attenuating oxidative stress in the dentate gyrus of mice. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(12):1856-1863.
197. Evans DH, Levene MI, Shortland DB, Archer LN. Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life. *Ultrasound Med Biol.* 1988;14(2):103-110.
198. Coyle MG, Oh W, Stonestreet BS. Effects of indomethacin on brain blood flow and cerebral metabolism in hypoxic newborn piglets. *Am J Physiol.* 1993;264(1 Pt 2):H141-149.

199. Yanowitz TD, Yao AC, Werner JC, Pettigrew KD, Oh W, Stonestreet BS. Effects of prophylactic low-dose indomethacin on hemodynamics in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1998;132(1):28-34.
200. Zuckerman SL, Mirro R, Armstead WM, Shibata M, Leffler CW. Indomethacin reduces ischemia-induced alteration of blood-brain barrier transport in piglets. *Am J Physiol*. 1994;266(6 Pt 2):H2198-2203.
201. Emori HW, Champion GD, Bluestone R, Paulus HE. Simultaneous pharmacokinetics of indomethacin in serum and synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(5):433-435.
202. Kwan KC, Breault GO, Umbenhauer ER, McMahon FG, Duggan DE. Kinetics of indomethacin absorption, elimination, and enterohepatic circulation in man. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1976;4(3):255-280.
203. Bannwarth B, Netter P, Lapique F, Péré P, Thomas P, Gaucher A. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of indomethacin in humans. Relationship to analgesic activity. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38(4):343-346.
204. P. I. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1996.
205. Furlan AJ, Whisnant JP, Elveback LR. The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage: a population study. *Ann Neurol*. 1979;5(4):367-373.
206. Henkes H, Gotwald TF, Brew S, Miloslavski E, Kämmerer F, Kühne D. Intravascular pressure measurements in feeding pedicles of brain arteriovenous malformations. *Neuroradiology*. 2006;48(3):182-189.
207. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R, Nornes H. Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*. 1986;65(3):335-344.
208. Shenkin HA, Spitz EB. Physiologic studies of arteriovenous anomalies of the brain. *J Neurosurg*. 1948;5(2):165-172.
209. Fry DL. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ Res*. 1968;22(2):165-197.
210. Batjer HH, Devous MD, Seibert GB, et al. Intracranial arteriovenous malformation: relationships between clinical and radiographic factors and ipsilateral steal severity. *Neurosurgery*. 1988;23(3):322-328.

211. Young WL, Kader A, Prohovnik I, et al. Pressure autoregulation is intact after arteriovenous malformation resection. *Neurosurgery*. 1993;32(4):491-496; discussion 496-497.
212. Fogarty-Mack P, Pile-Spellman J, Hacin-Bey L, et al. The effect of arteriovenous malformations on the distribution of intracerebral arterial pressures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(8):1443-1449.
213. Arikan F, Vilalta J, Noguer M, Olive M, Vidal-Jorge M, Sahuquillo J. Intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation during arteriovenous malformation resection. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014;26(4):328-341.
214. Lo EH. A haemodynamic analysis of intracranial arteriovenous malformations. *Neurol Res*. 1993;15(1):51-55.
215. Folkow B, Gurèvich M, Hallbäck M, Lundgren Y, Weiss L. The hemodynamic consequences of regional hypotension in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Acta Physiol Scand*. 1971;83(4):532-541.
216. Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, Sandler AL, Winn HR. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):281-288.
217. De Salles AA, Manchola I. CO<sub>2</sub> reactivity in arteriovenous malformations of the brain: a transcranial Doppler ultrasound study. *J Neurosurg*. 1994;80(4):624-630.
218. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I, Kader A, Stein BM. Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. Columbia University AVM Study Project. *Neurosurgery*. 1994;34(4):601-610; discussion 610-611.
219. Batjer HH, Devous MD, Meyer YJ, Purdy PD, Samson DS. Cerebrovascular hemodynamics in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough. *Neurosurgery*. 1988;22(3):503-509.
220. Nagasawa S, Kawanishi M, Kondoh S, et al. Normal perfusion pressure hyperperfusion in cerebral arteriovenous malformation surgery: model study on the hemodynamics and mechanisms. *J Clin Neurosci*. 1998;5 Suppl:30-32.
221. Young WL, Solomon RA, Prohovnik I, Ornstein E, Weinstein J, Stein BM. <sup>133</sup>Xe blood flow monitoring during arteriovenous malformation resection: a case of



- intraoperative hyperperfusion with subsequent brain swelling. *Neurosurgery*. 1988;22(4):765-769.
222. Pennings FA, Ince C, Bouma GJ. Continuous real-time visualization of the human cerebral microcirculation during arteriovenous malformation surgery using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery*. 2006;59(1):167-171; discussion 167-171.
  223. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Ebeling B, Schramm J. Distributions of local oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations. *Stroke*. 1999;30(12):2623-2630.
  224. Attia W, Tada T, Hongo K, et al. Microvascular pathological features of immediate perinidal parenchyma in cerebral arteriovenous malformations: giant bed capillaries. *J Neurosurg*. 2003;98(4):823-827.
  225. Illies T, Forkert ND, Saering D, et al. Persistent hemodynamic changes in ruptured brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2012;43(11):2910-2915.
  226. Maynard EA, Schultz RL, Pease DC. Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex. *Am J Anat*. 1957;100(3):409-433.
  227. Young WL, Prohovnik I, Ornstein E, et al. The effect of arteriovenous malformation resection on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide. *Neurosurgery*. 1990;27(2):257-266; discussion 266-257.
  228. Miyasaka Y, Kurata A, Tokiwa K, Tanaka R, Yada K, Ohwada T. Draining vein pressure increases and hemorrhage in patients with arteriovenous malformation. *Stroke*. 1994;25(2):504-507.
  229. Takemae T, Kobayashi S, Sugita K. Perinidal hypervascular network on immediate postoperative angiogram after removal of large arteriovenous malformations located distant from the arterial circle of Willis. *Neurosurgery*. 1993;33(3):400-405; discussion 405-406.
  230. Osborn AG. *Osborn's brain : imaging, pathology, and anatomy*. 1st ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys Pub.; 2013.
  231. Belayev L, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD. Quantitative evaluation of blood-brain barrier permeability following middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*. 1996;739(1-2):88-96.

232. Scott BB, McGillicuddy JE, Seeger JF, Kindt GW, Giannotta SL. Vascular dynamics of an experimental cerebral arteriovenous shunt in the primate. *Surg Neurol.* 1978;10(1):34-38.
233. Numazawa S, Sasaki T, Sato S, Watanabe Y, Watanabe Z, Kodama N. Experimental model of intracranial arteriovenous shunting in the acute stage. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2005;45(6):288-292; discussion 292-283.
234. Gurdjian ES, Webster JE, Martin FA. Carotid-internal jugular anastomosis in the rhesus monkey; angiographic and gasometric studies. *J Neurosurg.* 1950;7(6):467-472.
235. Massoud TF, Ji C, Viñuela F, et al. An experimental arteriovenous malformation model in swine: anatomic basis and construction technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(8):1537-1545.
236. Massoud TF. Experimental arteriovenous malformations modeling in laboratory sheep versus swine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(5):985-990.
237. Murayama Y, Massoud TF, Viñuela F. Hemodynamic changes in arterial feeders and draining veins during embolotherapy of arteriovenous malformations: an experimental study in a swine model. *Neurosurgery.* 1998;43(1):96-104; discussion 104-106.
238. Lylyk P, Viñuela F, Vinters HV, et al. Use of a new mixture for embolization of intracranial vascular malformations. Preliminary experimental experience. *Neuroradiology.* 1990;32(4):304-310.
239. De Salles AA, Solberg TD, Mischel P, et al. Arteriovenous malformation animal model for radiosurgery: the rete mirabile. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(8):1451-1458.
240. Schumacher M, Schellhammer F. Experimental pseudo arteriovenous malformation. A model for training and research. *Interv Neuroradiol.* 1999;5(3):213-217.
241. Miyasaka Y, Tokiwa K, Irikura K, et al. The effects of a carotid-jugular fistula on cerebral blood flow in the cat: an experimental study in the acute period. *Surg Neurol.* 1994;41(5):396-398.
242. Morgan MK, Anderson RE, Sundt TM. The effects of hyperventilation on cerebral blood flow in the rat with an open and closed carotid-jugular fistula. *Neurosurgery.* 1989;25(4):606-611; discussion 611-602.

243. Yassari R, Sayama T, Jahromi BS, Aihara Y, Stoodley M, Macdonald RL. Angiographic, hemodynamic and histological characterization of an arteriovenous fistula in rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(5):495-504.
244. Sekhon LH, Morgan MK, Spence I, Weber NC. Chronic cerebral hypoperfusion: pathological and behavioral consequences. *Neurosurgery*. 1997;40(3):548-556.
245. Kozler P, Pokorný J. Altered blood-brain barrier permeability and its effect on the distribution of Evans blue and sodium fluorescein in the rat brain applied by intracarotid injection. *Physiol Res*. 2003;52(5):607-614.
246. Yen LF, Wei VC, Kuo EY, Lai TW. Distinct patterns of cerebral extravasation by Evans blue and sodium fluorescein in rats. *PLoS One*. 2013;8(7):e68595.
247. Ando Y, Takashima S, Takeshita K. Cerebral blood flow velocity in preterm neonates. *Brain Dev*. 1985;7(4):385-391.